Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

L. TELEKY UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON

M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID
H. ENGEL-LANGEN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK
L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · A. GRUT-KOPENHAGEN
ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-LUDWIGSHAFEN · B. KESIĆ-ZAGREB
A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER
F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON
E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY
T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN
L. TELEKY NEW YORK
H. ZANGGER † ZÜRICH

15. BAND, 5. HEFT

MIT 30 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 11. JULI 1957)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1957

Arch. Gewerbepath.

Preis DM 26.80

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Knappenstraße 15

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9*

oder *Dr. Ludwig Teleky, 96 Wadsworth Terrace, New York 40, N.Y., USA.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

SPRINGER-VERLAG

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

---

15. Band — **Inhaltsverzeichnis** — **5. Heft**

Bauer, H., A. Bischoff, J. Hansen und R. Magun, Loa Loa Filariosis mit cerebralen Komplikationen als Berufskrankheit. Mit 3 Textabbildungen 429

Hübner, O., und G. Müller, Mineralogische und physikalisch-chemische Untersuchungen an einer Talk-Staublunge und an Talk-Hautgranulomen. Mit 7 Textabbildungen 440

Sziza, M., und L. Podhragyai, Toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangenden aromatischen Amidoverbindungen 447

Vyskočil, J., Neurohumorale Regulationen bei der akuten und chronischen Kohlenoxydvergiftung. Mit 1 Textabbildung 457

Worth, G., H. Valentin, L. Gasthaus und H. Hoffmann, Zur Frage von Bronchialspasmen bei Silikose, Emphysem und chronischer Bronchitis und deren Beeinflussung durch Aerosolinhalation. Mit 8 Textabbildungen 473

Rechenberg, H. K. v., Schwefelkohlenstoffvergiftung und das sulfocarbotoxische vasculäre Spätsyndrom. Mit 10 Textabbildungen. 487

Souček, B., Z. Mádlo und H. Holeyšovská, Der Einfluß von Schwefelkohlenstoff auf proteolytische Enzyme. Mit 1 Textabbildung 531

Berichtigung zur Arbeit H. Zobel „Beitrag zum berufsbedingten metastasierenden Röntgencarcinom", **15**, S. 391—398 (1957) 538

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 429—439 (1957)

Neurologische Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. H. Pette)

Loa Loa Filariosis mit cerebralen Komplikationen als Berufskrankheit

Von

H. Bauer, A. Bischoff, J. Hansen und R. Magun, Hamburg

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. Januar 1957)

Wenn man bedenkt, daß etwa 270 Millionen Bewohner der tropischen und subtropischen Gebiete der Welt — rund $^1/_{10}$ der Erdbevölkerung — von Filarien befallen sind, so ist die Seltenheit der Filariosis als Berufskrankheit bei Weißen, die längere Zeit in den Tropen arbeiten, und bei Seeleuten bemerkenswert. Die lange, oft Jahre dauernde Periode der klinischen Latenz und der bisweilen wenig ausgeprägte Charakter des Krankheitsbildes kann namentlich in unseren Breiten leicht dazu führen, daß die Filariosis differentialdiagnostisch nicht in Erwägung gezogen wird. Darüber hinaus finden sich bei Filariosen vereinzelt cerebrale Krankheitsbilder, deren Symptomatik an ein vasculäres Leiden, einen raumfordernden Prozeß oder an eine Meningo-Encephalitis denken läßt und zu entsprechenden neurologisch-diagnostischen Maßnahmen Veranlassung gibt, bevor an die Wurminfektion gedacht wird. Der folgende Fall dieser Art, bei welchem es sich um eine Berufskrankheit nach Ziffer 38 der 5. Berufskrankheitenverordnung der Deutschen Bundesrepublik handelt, bot insofern besondere Schwierigkeiten, als die anamnestischen Angaben zunächst nicht eindeutig waren und neben einem Gefäßleiden oder einem Hirntumor auch eine traumatische Hirnschädigung zur Erörterung stand.

Der 45jährige G. gab seine Erwerbstätigkeit als Vertreter an. Zur Berufsvorgeschichte berichtete er, daß er von 1926—1933 als Matrose Nord- und Südamerika, Afrika und Ostasien befahren habe. Von 1933—41 arbeitete er als Maler und Papierwarenverteter in den USA, wurde nach 4jähriger Internierung in Texas über Nordafrika nach Deutschland repatriiert und war bis 1947 als Dolmetscher tätig, danach bis 1952 Inhaber eines Textilgeschäftes. Nach dem Konkurs dieses Unternehmens fuhr er wieder zur See, zunächst an der nordafrikanischen Küste und der Ostküste der USA im Bereich der Chesapeake Bay. Entscheidend für die Erkrankung des G. war, daß er von *März bis Juli und September bis Dezember 1952 die westafrikanische Küste befuhr*, wobei das deutsche Frachtschiff, auf welchem er sich befand, unter anderen die Häfen Dakar, Conakry, Freetown, Monrovia, Abidjan, Lagos, Port Harcourt und Duala anlief, dabei auch in einige Flußläufe hineinfuhr. Nach dieser Zeit fuhr er nicht mehr nach Afrika, war 1953 letzmalig in den USA, dann als Vertreter in Hamburg tätig.

Besondere Erkrankungen waren der Vorgeschichte nicht zu entnehmen. Ende 1952 stürzte G. bei einer Schlägerei auf See mit der Stirn auf ein Geländer und erlitt dabei angeblich eine schwere Kopfverletzung. Seit dieser Zeit leide er an Kopfschmerzen und Gedächtnisschwäche, sei reizbar und unlustig geworden. 1953 seien erstmalig flüchtige, juckende Schwellungen an den Extremitäten aufgetreten. Anfang 1954 trat plötzlich eine Ungeschicklichkeit und Gefühlsstörung der rechten Hand auf, er konnte nicht mehr richtig schreiben, sein Auto nicht schalten, war zunehmend verwirrt und hilflos auch in den einfachsten Situationen.

Der *neurologische Befund* bei dem rechtshändigen Patienten war gekennzeichnet durch ein Angularis-Syndrom mit Akalkulie, Alexie, Apraxie und stereognostischen Störungen, eine rechtsseitige homonyme Hemianopsie und fragliche mimische Facialisparese. In psychischer Hinsicht wirkte er schwer besinnlich, ratlos, in seinem Erinnerungsvermögen lückenhaft, stark antriebsgemindert, stimmungsmäßig gedrückt. Bei der ersten hirnelektrischen Untersuchung war die Aktivität über dem linken Schläfenlappen und in geringerem Umfang auch über dem linken Scheitellappen zeitweilig in der Frequenz verlangsamt. Während rechts ein 10/sec-Rhythmus vorherrschte, traten links temporal und parietal immer wieder unregelmäßige 5—7/sec-Wellen auf. Diese Seitendifferenz wurde bei den bipolaren Längsreihen besonders deutlich. Unter der Hyperventilation traten dabei auf der linken Seite einzelne hohe Deltagruppen auf, deren Phasen in bezug auf den linken Schläfenlappen umgekehrt waren. Die elektrische Aktivität der übrigen Hirnteile änderte sich unter der Mehratmung nicht. Das EEG bot also bei dieser ersten Ableitung einen wenig ausgeprägten, aber eindeutigen Zwischenwellen- und Deltawellenherd links temporoparietal bei sonst normalem Hirnpotentialbild.

Der Liquor war hinsichtlich Aussehen, Zellzahl, Eiweißgehalt und Kolloidreaktion unauffällig, die Luesreaktionen im Blut und Liquor waren negativ. Bei der Luftencephalographie erschienen beide Seitenventrikel geringgradig erweitert, ohne Formveränderungs- oder Verdrängungserscheinungen. Die linksseitige Carotis-Arteriographie zeigte keine pathologischen Veränderungen.

Schon zu Beginn der stationären Beobachtung fiel eine *hochgradige Eosinophilie* im Blutbild mit Werten von 40—57% auf. Eine Suche nach Wurmeiern, Echinokokken, Trichinen, Toxoplasmose, Leptospiren und bakteriellen Erkrankungen verlief negativ. Auffällig war fernerhin das flüchtige Auftreten leichter Schwellungen nach Art eines Quincke-Ödems an verschiedenen Stellen des Körpers. Eine Probeexcision zur weiteren Klärung wurde vom Patienten abgelehnt. Unter der Vermutung einer allergischen Erkrankung aus der Gruppe der Periarteriitis nodosa wurde er zunächst ohne diagnostische Klärung entlassen, wegen einer weiteren Verschlimmerung aber kurz danach wieder aufgenommen. Neben den genannten neurologischen Symptomen fand sich jetzt ein Hornersches Syndrom links, hochgradige Astereognosie und Störungen des Körperschemas rechts. In psychischer Hinsicht war eine erhebliche Verschlimmerung eingetreten. G. wirkte stark antriebsgestört, verlangsamt, affektiv flach, subdepressiv. Bei 7 weiteren *elektroencephalographischen Untersuchungen*, die alle im Zeitraum von 2 Monaten durchgeführt worden sind, war das Potentialbild sehr einheitlich und gleichförmig verändert. Im Vordergrund des Befundes stand jetzt eine Reduktion der Grundaktivität über dem linken Occipitalhirn, in geringerem Maße auch links parietal und temporal. Neben dieser Reduktion war auch immer wieder eine geringe, allerdings nicht mehr so ausgeprägte Frequenzverlangsamung über den hinteren Anteilen der linken Hirnhälfte mit einzelnen Zwischenwellengruppen zu beobachten. Im Gegensatz zur ersten Ableitung zeigten sich jetzt auch leichte Allgemeinveränderungen in Form einer geringen Frequenzlabilität und einer zeitweiligen generalisierten Zwischenwellen-Aktivität. Neu zu beobachten war eine ausgeprägte

Allgemeinveränderung des Potentialbildes unter der Hyperventilation mit Ausbildung generalisierter Deltagruppen. Nur das linke Occipitalhirn beteiligte sich nicht an diesen Hyperventilationsveränderungen. Eine erneute Luftencephalographie brachte keine weitere Klärung, der Liquor wies auch jetzt keine pathologischen Veränderungen auf. Im Blutbild bestand weiterhin eine Eosinophilie von 37%. Die nunmehr erfolgte Probeexcision aus einer umschriebenen Hautschwellung zeigte eine starke Infiltration durch vorwiegend eosinophile Granulocyten.

Im Zuge der weiteren serologischen Untersuchungen wurden Komplementbindungsreaktionen auf Echinococcus, Cystizerken, Schisostomen, Trichinen und Fasciola durch Dr. Mixning, Tropeninstitut Hamburg, angesetzt und negativ gefunden. Es fand sich aber eine *vierfach positive Komplementbindungsreaktion auf Filaria Loa Loa*. Im weiteren Verlauf gelang es, die Mikrofilarien im Blut nachzuweisen. Eine Woche nach Beginn der von Dr. Mixning empfohlenen *Hetrazan-Behandlung* trat am rechten Ellenbogen eine starke Schwellung von prall elastischer Konsistenz auf, in der man eine fadenförmige Resistenz zu fühlen glaubte. Durch Excision konnte am 8. Tag nach Beginn der Hetrazanbehandlung eine 4,5 cm lange, höchstens 1 mm dicke Makrofilarie gewonnen werden. Im weiteren Verlauf ließen sich Mikrofilarien im Blut nicht mehr nachweisen. Nach Beendigung der ersten Hetrazankur waren die Eosinophilen im Blut auf 9—18% abgefallen. In psychischer Hinsicht wirkte G. nun etwas aufgeschlossener, attenter, dafür reizbarer und aggressiv gegen seine Umgebung. Es wurden insgesamt 3 Hetrazankuren von 8,4 g in 21 Tagen mit jeweils 4 Wochen Zwischenpause verabreicht. Komplikationen und Unverträglichkeitserscheinungen traten während der Verabreichung des Mittels nicht auf. Die Mikrofilarien waren bereits am dritten Tag nach Beginn der Hetrazankur aus dem Blut verschwunden. Die Eosinophilie stieg zunächst auf 61% an (Reaktion auf gesteigerten Mikrofilarienzerfall?) um dann ziemlich rasch auf Werte von 4—8% abzufallen.

Bei einer Nachuntersuchung durch Prof. Mohr, Tropeninstitut Hamburg, 8 Monate nach Beendigung unserer stationären Behandlung, waren die serologischen Reaktionen auf Filarien negativ, im Blutausstrich keine Mikrofilarien nachzuweisen, Hautinfiltrate waren nicht mehr aufgetreten. Unsere neurologische Untersuchung ergab ebenfalls eine Besserung: der Patient wirkte aufgeschlossener und attenter, prompter in seiner Reaktionsfähigkeit, konnte sich viel besser konzentrieren, sein Erinnerungsvermögen war besser, es bestand leidliche Kritikfähigkeit bei Beurteilung des eigenen Zustandes und der Bewertung seiner Umwelt. Bei Prüfung gezielter Leistungen (Lesen, Schreiben, Rechnen) bestanden allerdings nach wie vor tiefgreifende Störungen; die Besserung des Gesamtzustandes war weniger auf den Rückgang dieser Störungen wie auf eine Zunahme der Aufmerksamkeit und des Antriebes zurückzuführen. Dieser Zustand hat sich in dem letzten halben Jahr nicht mehr geändert. G. ist nicht wieder arbeitsfähig geworden. Bei allen Verrichtungen (An- und Ausziehen, Öffnen einer Brieftasche usw.) fällt auf, daß er, obgleich Rechtshänder, differenzierte Bewegungen soweit wie möglich mit der linken Hand ausführt. Nach wie vor besteht eine rechtsseitige homonyme Hemianopsie, deren Bewertung durch mangelnde Konzentrationsfähigkeit erschwert ist, darüber hinaus bestehen Schwierigkeiten in der Erfassung von Einzelheiten und ihrer Korrelation zum Gesamtbild. Er kann nur mühsam größere Plakate und Zeitungsüberschriften lesen, seinen Nachnamen eben noch schreiben, die Anschrift, das Geburtsdatum oder eine Zahl hingegen nicht. Einfachste Rechenaufgaben werden unter viel Zeitaufwand meist richtig gelöst. Der Sprachschatz ist stark begrenzt, mit laufenden Wortfindungsschwierigkeiten und Fehlbezeichnungen oder primitiven Umschreibungen. In Testsituationen besteht eine rasche Ermüdbarkeit, Perseveration und Verwirrtheit. Affektmäßig wirkt G. ausgeglichen, etwas gleichgültig und matt.

Das *Vorliegen einer Loa Loa Filariosis* ist durch die serologischen Reaktionen, den Nachweis von Mikrofilarien im Blut (Abb. 1) und die Excision eines weiblichen Loa Loa-Wurmes (Abb. 2) aus einer Calabarschwellung am rechten Ellenbogen *gesichert*. Als *Infektionsquelle* kommt auf Grund der Vorgeschichte, deren Richtigkeit durch objektive Unterlagen ebenfalls gesichert ist, nur *die westafrikanische Küste*, die G. als Seemann auf einem Frachtschiff der deutschen Handelsmarine befahren hat, in Frage.

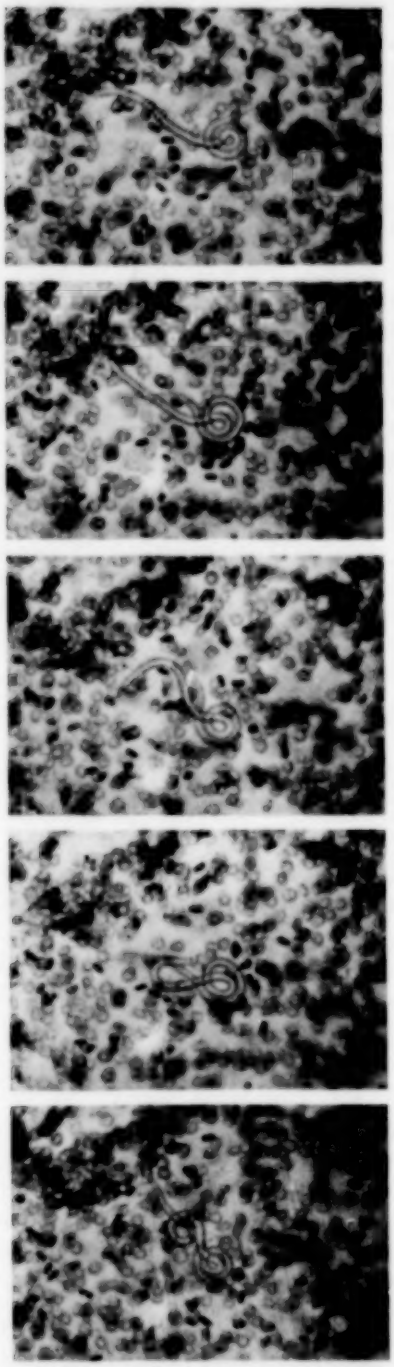


Abb. 1. Mikrofilarien im Blut des G. vor Beginn der Hetrazanbehandlung. Bewegungsstudien aus einem Film

Wenn von den 270 Millionen Filariakranken auf der Erde die Loa Loa nur den kleinsten Anteil liefert, so ist dies durch die geographische Begrenzung dieser Infektion auf die regenreichen Niederungen Zentralafrikas, des Kongos und der westafrikanischen Küste zwischen Liberien und Angola bedingt. Hier finden die als Überträger bekannten Stechfliegen (Tabaniden: Chrysops silacea) die geeigneten Lebensbedingungen und in gewissen Affenarten die nötigen Reservoire (Kershaw, Davey und Lightbody). Die Stechfliege saugt mit dem Blut Wurmlarven aus einem mit Filarien befallenen Wirt; zur Reifung benötigen dann die Embryonen im Insekt etwa 10—12 Tage, worauf sie durch Stich wieder auf den Menschen übertragen werden und in das subcutane Bindegewebe eindringen. Nach einer Inkubationszeit von ungefähr einem Jahr, oft aber auch noch viel später, können sie klinische Erscheinungen (Calabarschwellungen) hervorrufen, die man heute allgemein entweder als Gewebsreaktionen auf den lebenden und im lockeren Bindegewebe herumwandernden erwachsenen Wurm, oder als Reaktion auf die erfolgte Aussaat von Mikrofilarien in die Blutbahn auffaßt. Die Epidemiologie ausführlich zu beschreiben und die helminthologischen und klinischen Zusammenhänge mit den anderen Filarienarten (Wuchereria bancrofti, Onchocerca volvulus, Acanthocheilonema perstans u. a.) darzulegen, würde den Rahmen dieser Arbeit bei weitem überschreiten. Wir verweisen dazu auf die Gesamtdarstellungen (Vogel und Minning, Vaucel, Davey und Lightbody, Manson-Bahr, Knights, Hawking, Crewe und Gordon).

Die Tatsache, daß G. an Bord seines Schiffes und kurz danach niemals wegen einer Tropenkrankheit behandelt wurde, spricht nicht gegen die Infektion in Westafrika 1952. Daß die ersten Calabarschwellungen bei G. bereits

1953 auftraten, geht aus seinen Angaben über die Behandlung umschriebener Schwellungen und Rötungen mit Penicillin während eines Aufenthaltes in New York hervor. Das Auftreten von Mikrofilarien im peripheren Blut, welches ein Vorhandensein von Makrofilarien beider Geschlechter voraussetzt, kann frühestens nach 2 Jahren, meist 2—4 Jahre nach der Infektion erfolgen. So entspricht im vorliegenden Fall die lange Latenzzeit bis zum Auftreten schwerwiegender klinischer Manifestationen des Leidens einem durchaus üblichen Verlauf dieser Infektionskrankheit. Schwieriger ist schon die Frage nach dem *Zusammenhang des* im Sommer 1954 innerhalb von kurzer Zeit und ohne erkennbare äußere Ursache aufgetretenen *cerebralen Krankheitsbildes mit der Loa Loa-Infektion.*

Abb. 2. 4,5 cm lange weibliche Makrofilarie, 8 Tage nach Beginn der Hetrazanbehandlung aus einer Calabarschwellung am rechten Ellenbogen excidiert

Rodhain, wohl einer der besten Kenner dieser Parasiten, ordnete die klinischen Erscheinungsbilder nach pathogenetischen Gesichtspunkten in

A. lokale Reizwirkungen bei Gegenwart des erwachsenen Wurms in Form von granulomatösen und fibrösen Bindegewebsreaktionen (bei Loa Loa) oder in Form von chronisch lymphangitischen Veränderungen mit lymphangiomatöser Entartung und Lymphorrhagien (Elefantiasis bei F. bancrofti, ferner bei Onchocerca volvulus).

B. Krankheitsäußerungen als Ausdruck einer allergischen Allgemeinreaktion. Hierher zählt er die Calabarschwellungen (Connal), die pruriginös-ichthyosisartigen Dermatitiden (Valcke, Dubois und Dubois) und die Bluteosinophilie (zwischen 15 und 40% und mehr), die besonders bei Loa Loa auftreten.

C. Organreaktionen auf den massiven Befall der kleinen Blutgefäße mit Mikrofilarien.

Daß eine solche Organreaktion in vereinzelten Fällen zu schweren, oft tödlichen cerebralen Krankheitsbildern führen kann, geht aus einer Reihe von Mitteilungen der Literatur hervor.

Komatös-delirante Krankheitsbilder bei Filariosis Loa Loa wurden bereits 1908 von Külz, später von Brunetière (1913), Robles (1918), Mora (1922) und Anderson (1924) beschrieben. Mya Tha berichtete über einen Birmanen mit Koma, Hemiplegie und nicht näher bestimmten Mikrofilarien im Liquor. Gallais und Richet erwogen bei einem Fall von an Trypanosomiasis Erkrankten, bei dem sie Mikrofilarien in Hypophyse und Zwischenhirn fanden, inwieweit diese für das Zustandekommen der cerebralen Komplikationen verantwortlich seien. Bonnet fand 1943 Mikrofilarien im Liquor eines Loa Loa-Infizierten mit Meningo-Encephalitis. Auf das Vorkommen von Mikrofilarien im nicht entzündlich veränderten Liquor wurde von Broden, Rodhain, Hissette, Chambon und D'Hooge hingewiesen. Wie die Parasiten die Blut-Liquorschranke überwinden, konnte nicht erklärt werden.

Die Möglichkeit cerebraler Störungen bei Filariosen wurde 1946 auch von Chalgren und Baker in Betracht gezogen. An Hand der Krankengeschichten von 500 Loa Loa-infizierten Europäern wies Stefanopoulo auf Reizerscheinungen seitens des Nervensystems wie Kopfschmerzen, Paraaesthesien, Neuralgien, darüberhinaus auch auf ernstere Störungen wie Hemiplegien und encephalomyelitische Erscheinungen hin. Bertrand-Fontaine und Mitarbeiter sahen einen Fall von rezidivierenden Hemi-, dann Tetraplegien mit Visus- und Pupillenstörungen, der mit Hetrazan geheilt wurde. Dabei kam es zu Beginn der Chemotherapie zu einer vorübergehenden Verschlimmerung mit Kopfschmerzen und Verwirrtheit. Der Liquor war stets unauffällig. Kenney und Hewitt berichteten 1950 über zwei Europäer im Loa Loa Infektion und durch W. bancrofti infizierte Farbige, bei denen Kopfschmerzen und cerebrale Reizerscheinungen, in einem Fall eine rechtsseitige Hemiplegie bestanden. In der Folge mehrten sich die Mitteilungen über die Beteiligung des Zentralnervensystems bei diesen tropischen Wurmkrankheiten. 1952 beschrieb Kivits 4 Fälle von Encephalitis bei Filaria Loa Loa, bei denen Mikrofilarien im Liquor gefunden wurde. Nur einmal fanden sich 30/3 Zellen. Das klinische Bild bestand ziemlich übereinstimmend in Bewußtseinsstörungen, Tonusvermehrung und schließlich Koma, wobei 3 Patienten am 7., der vierte am 24. Tag nach Beginn der Erscheinungen starben. Weitere Fälle mit cerebralen Störungen wurden von Vaucel, Browne, Dastur, Carayon und Mitarbeitern beschrieben.

Die pathologisch-anatomischen Befunde von Anderson, Rodhain, Kivits ergaben übereinstimmende Veränderungen in Gehirn, Nieren, Lungen, Milz und Leber. Es handelte sich jeweils um perivasculäre Infiltrate, herdförmige, oft zentralnekrotische Zellvermehrungen, Gliaknötchen, Parenchymauflockerungen und Blutstase. Mikrofilarien ließen sich sowohl in den Gefäßlumina als auch in den Parenchymnekrosen nachweisen. Entzündliche Veränderungen mit Zellproliferation und Fibrose beschrieben Bertram und Wagner nach Gaben von filariziden Stoffen an filariainfizierte Baumwollratten.

Besondere Bedeutung für die Bewertung der von uns geschilderten Krankheitsgeschichte kommt der Arbeit von V. Bogaert, Dubois, Janssens, Radermecker, Tverdy und Wanson zu. Es handelte sich um einen 34jährigen Mann, der wegen schlechtem Allgemeinzustand bei einer Bacillenruhr nach Europa zurückkehrte. Im Blut waren Mikrofilarien Loa Loa nachgewiesen worden. Nach uncharakteristischen Beschwerden wie Kopfschmerzen und Müdigkeit entwickelte sich foudroyant ein schweres cerebrales Krankheitsbild. Der Patient wurde schließlich komatös und starb 6 Tage nach Einsetzen der Behandlung. Die makroskopische Untersuchung des Gehirns ergab eine mittelschwere Meningitis der Konvexität, Pedunculi, Kleinhirnzisternen und Fissura Sylvii, petechiale Blutungen in der Rinde und dem Centrum semiovale, weniger ausgeprägt im Thalamus und dem Gebiet des 3. Ventrikels. Histologisch bestand eine massive Anschoppung von Mikrofilarien in den kleinen Gefäßen, doch ohne eigentliche Verlegung derselben, und reaktionslose Ansammlungen in der Adventitia. Im Parenchym der Rinde fanden sich z.T. starke gliomesenchymale Reaktionen vorwiegend capillärer und perivenöser Lokalisation. Auch in diesen Herden waren Mikrofilarien, zumeist in den nekrotischen Zentren von Gliaknötchen und Zellhaufen mit Histiocyten, Lymphocyten und einzelnen Riesenzellen nachzuweisen. Die streifig, knötchenförmig und als subependymales pericapilläres Netzwerk in Erscheinung tretenden Reaktionen wurden auf die Einwirkung eines Mikrofilarientoxins zurückgeführt. Daneben fanden sich ganze Felder von Status spongiosus, diffuser gliöser Reaktion, teilweise Proliferation, Ganglienzellveränderung und selten Neuronophagien, die den Schluß auf eine Zirkulationsinsuffizienz mit Stase, Gefäßwandauflockerung und Transsudation ins umliegende Gewebe nahelegten. Die entzündlichen Erscheinungen in der

Leptomeninx entsprachen örtlichen Gefäßreaktionen, für eine primäre Meningitis, Ependymitis oder Infiltration des Plexus chorioideus fand sich kein Anhalt.

Den Fall von KIVITS sowie ihren eigenen deuteten VAN BOGAERT und Mitarbeiter als subakute bzw. chronische Encephalitis mit einer fulminanten allergischen Reaktion in der terminalen Phase der Erkrankung. Für die Aktivierung dieser Reaktion wird neben verschiedenartigen unspezifischen Einflüssen das Freisetzen großer Mengen von Mikrofilarien-Antigen durch die chemotherapeutische Auflösung der Erreger hervorgehoben. Auf Ähnlichkeiten der histologischen Veränderungen (Granulombildung) mit Befunden bei gewissen experimentellen Encephalomyelitiden wird hingewiesen.

In Anbetracht der in der Literatur berichteten Fälle von Loa Loa Filariosis mit cerebralen Störungen liegt es nahe, auch bei unserem Fall eine derartige Komplikation anzunehmen, dies um so mehr, als eine erschöpfende neurologische Diagnostik keine anderwärtige Ursache des cerebralen Krankheitsbildes ergeben hat. Für eine Meningitis bot die mehrfache Liquoruntersuchung keinen Anhalt. Die Erkrankung des G. weicht auch durch ihren ausgesprochen chronischen Verlauf von den meisten der in der Literatur angegebenen Fälle ab; ob hierin die Erklärung für das Nichtauffinden von Mikrofilarien im Liquor liegt, oder ob wir den optimalen Zeitpunkt ihres Nachweises versäumt haben, muß offen bleiben.

Schließlich ist die *Frage* zu erörtern, *ob* das eindeutig *auf die linke Angularisregion hinweisende Krankheitsbild* als Folge einer mechanischen *Obstruktion* der entsprechenden Blutgefäße *oder* einer lokalisierten *allergischen Entzündung* im Sinne VAN BOGAERTs aufzufassen ist.

Gegen eine direkte Obstruktion von Hirn-Blutgefäßen durch eine Mikrofilarie spricht, daß die anatomischen Voraussetzungen für die in den Lymphbahnen sich fortbewegenden Makrofilarien im Gehirn nicht gegeben sind; entsprechend wurde bisher auch noch nie eine erwachsene Loa Loa im menschlichen Gehirn entdeckt. Daß dort Mikrofilarien in Massen angetroffen werden können, zeigt unter anderem der pathologische Befund in dem Fall von VAN BOGAERT und Mitarbeiter, die allerdings auch in kleineren Gefäßen keine vollständige mechanische Verlegung feststellen konnten. Somit gewinnt die Auffassung einer toxisch-entzündlichen Schädigung (RODHAIN, JANSSEN und VAN BOGAERT) an Wahrscheinlichkeit. Nicht zu entscheiden ist rein klinisch, ob in unserem Falle die zweifellos im Vordergrund stehende Schädigung der linken Angularisregion im Sinne einer strengen Lokalisation und Begrenzung zu verstehen ist. Die ausgeprägten Störungen des Antriebs, Schwerbesinnlichkeit, Perseverationstendenzen und affektiven Besonderheiten, welche die Erkrankung vor der spezifischen Behandlung kennzeichneten, sprechen eher gegen eine strenge Begrenzung des Prozesses. Ein umschriebener Focus im Electroencephalogramm deutete zunächst auf einen streng begrenzten Prozeß, im weiteren Verlauf bestanden aber

neben den focalen Störungen der linken Parieto-temporo-occipitalregion auch Allgemeinveränderungen in Form einer geringen Frequenzlabilität und zeitweiligen generalisierten Zwischenwellenaktivität. Auch diese Befunde unterstreichen den generalisierteren Charakter der Veränderungen; zudem ist andererseits bekannt, daß auch entzündliche Prozesse neben allgemeinen Veränderungen umschriebene hirnelektrische Störungen verursachen können. Der fokale Charakter der elektroencephalographischen Befunde spricht somit nicht gegen eine Encephalitis.

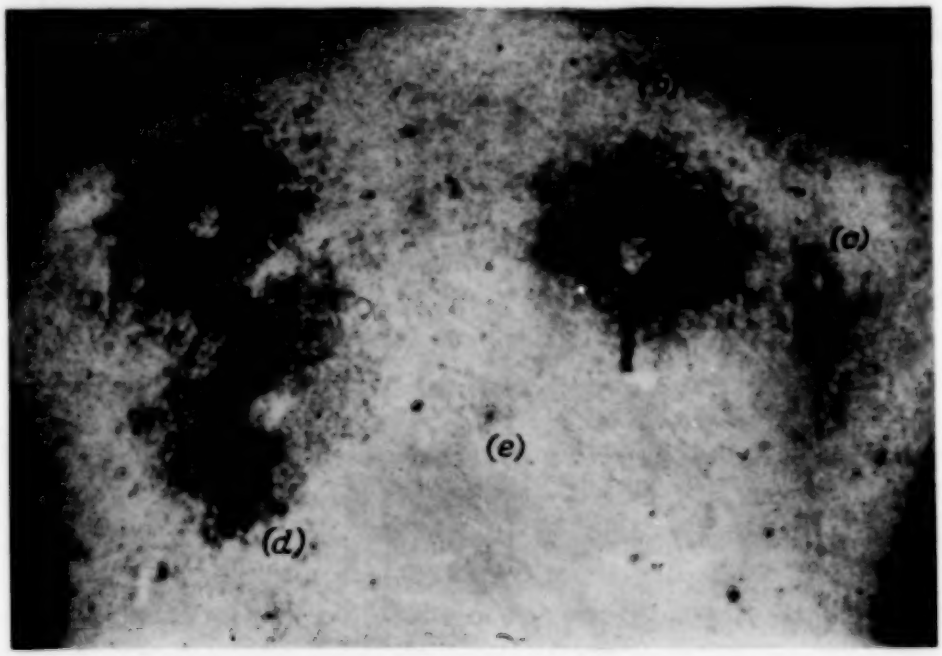


Abb. 3. Passive Übertragung von Filarien-Antikörpern (Prausnitz-Küstner-Versuch). Obere Reihe: Subcutane Injektion von 1:1000 (*a*) und 1:10000 (*b*) verdünnten Filarienextrakt in die mit Patientenserum vorpräparierte Hautstelle einer gesunden Versuchsperson. Stark positiver Ausfall der Antigen-Antikörper-Reaktion. Mit Pfeil bezeichnete Stelle (*c*): subcutane Injektion von Filarienextrakt in eine nichtpräparierte Hautstelle. Untere Reihe: Subcutane Injektion von Histamin 1:10000 (*d*) und physiologischer NaCl-Lösung (*e*)

Auch die stark positiven serologischen Befunde, hochgradige Eosinophilie, die flüchtigen Schwellungen an den verschiedensten Körperteilen unterstreichen den Charakter der Erkrankung als generalisierten allergischen Prozeß. In besonders anschaulicher Weise konnte das Vorhandensein kreisender Antikörper (5 Monate nach Absterben der Parasiten) durch einen in diesem Falle bei der Filariosis Loa Loa erstmalig ausgeführten Prausnitz-Küstnerschen Versuch demonstriert werden. Dabei wurde einer gesunden Versuchsperson 4 Monate nach Abschluß der Hetrazankur an 2 Stellen subcutan unverdünntes Patientenserum injiziert. 48 Std später erfolgte eine erneute Injektion einer Antigenlösung (Hundefilarienextrakt) von 1:1000 und 1:10000 in die vorbereiteten Stellen, die beide eine starke Reaktion aufwiesen (Abb. 3).

In dem geschilderten Falle spricht somit vieles für eine generalisierte allergische Erkrankung. Eine mechanische Erklärung durch Verlegung cerebraler Gefäße vermag weder das klinische Gesamtbild noch die Tatsache einer Besserung durch die spezifische Behandlung mit Hetrazan in befriedigender Weise zu erklären. Überdies bieten alle bisher bekannten Fälle cerebraler Komplikationen bei Filariosis Loa Loa keine Anhaltspunkte für die mechanische Genese solcher Störungen.

Im Verlauf der spezifischen Behandlung mit Hetrazan ergaben sich keine Komplikationen bei unserem Patienten. Van Bogaert und Mitarbeiter weisen aber darauf hin, daß bei ihrem Fall sowie bei dem von Kivits die plötzliche Verschlechterung und der tödliche Ausgang kurz nach Einsetzen der spezifischen Behandlung erfolgten. Unter dem Gesichtspunkt des allergischen Charakters dieser Komplikation schlugen sie eine gleichzeitige Behandlung mit hohen Dosen Cortison und Antihistaminica vor.

Wie eingangs erwähnt, handelte es sich bei der Erkrankung des G. um eine *entschädigungspflichtige Berufskrankheit nach Ziffer 38 (Tropenkrankheiten) der 5. Berufskrankheitenverordnung der Deutschen Bundesrepublik*, den *ersten Fall dieser Art*, der *in Deutschland* zur Entschädigung gelangte. In diesem Zusammenhang muß hervorgehoben werden, daß auch bei anderen Filariosen cerebrale Komplikationen auftreten können. Die Häufigkeit von Filarienkrankheiten in den Tropen und die Tatsache, daß mitunter bis zum Manifestwerden klinischer Symptome Jahre vergehen können, zwingen dazu, bei allen Patienten mit unklaren cerebralen Störungen, die früher in den Tropen waren, insbesondere bei Seeleuten an die Möglichkeit einer Filariosis zu denken und eine Klärung durch serologische Methoden und den Erregernachweis anzustreben.

Zusammenfassung

Ein 45jähriger früherer Matrose der deutschen Handelsmarine gelangte wegen einer chronisch verlaufenden cerebralen Erkrankung mit Störungen im Sinne eines Angularissyndroms zur stationären Aufnahme. Ein raumfordernder Prozeß oder Verschluß größerer Gefäße konnte durch die neuro-radiologische Diagnostik ausgeschlossen werden. Als Ursache der bereits ein Jahr vor Beginn der Hirnstörungen auftretenden flüchtigen Schwellungen an verschiedenen Körperstellen und einer starken Eosinophilie im Blut konnte eine Loa Loa Filariosis durch den stark positiven Ausfall serologischer Reaktionen, den Nachweis von Mikrofilarien im Blut und die Excision einer Makrofilarie aus einer Calabarschwellung am rechten Ellenbogen gesichert werden. Unter Hinweis auf ähnlich gelagerte Fälle in der Literatur wird das cerebrale Krankheitsbild als Komplikation der Loa Loa-Infektion erklärt, wobei die Frage einer mechanischen Verlegung von Hirngefäßen oder einer

allergischen Encephalitis pathogenetisch diskutiert wird. Eine Encephalitis wird für wahrscheinlicher gehalten. Bei der geschilderten Erkrankung handelte es sich um den ersten Fall einer Berufskrankheit durch cerebrale Komplikationen einer Filariosis Loa Loa, der in Deutschland zur Entschädigung gelangte.

Literatur

Anderson, J.: Filariasis in British Guyana. London School Trop. Med. Res. Mem. **5**, 122 (1924). — Bertram, D. S.: A method of inducing controlled infection with liconiosoides carinii in the cotton-rat. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. (Lond.) **42**, 318 (1949). — Bertrand-Fontaine, M. M., J. Schneider, R. Wolfromm et V. Cagnard: Un cas de filariose cérébrale. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **32**, 1092 (1948). — Bogaert, L. v., A. Dubois, P. G. Janssens, Y. Radermecker, G. Tverdy and M. Wanson: Encephalitis in Loa-Loa Filariasis. J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiatry **18**, 103 (1955). — Bonnet, R.: Réflexions sur un cas de méningite aigue à microfilaria loa. Med. Trop. **3**, 273 (1943). — Broden, A., et J. Rodhain: Le liquide cephalorachidien dans la trypanosomiase humaine. Névraxe **10**, fasc. 1 (1908). — Browne, S. G.: Zona bilatérale provoqué par Loa loa. Ann. Soc. belge Méd. trop. **34**, 5 (1954). — J. Trop. Med. **57**, 229 (1954). — Brunetière, M.: La filaire de l'oeil (F. Loa loa). Peut-elle déterminer des complications cérébrales? Gaz. Sci. méd. Bordeaux **1913**, 351. — Carayon, A., M. Sankale, A. Willm, et J. J. Prevost: Les complications cérébroméningées des filarioses. Med. Trop. **14**, 678 (1954). — Chalgren, u. Baker: Zit. bei v. Bogaert u. Mitarb. — Chambon, M.: Présence des microfilaries dans le liquide céphalorachidien d'un trypanosomé avancé. Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 613 (1933). Connal, A.: Calabar swellings. West. Afric. Med. J. **7**, 113 (1934). — Crewe, W., and R. M. Gordon: The deposition of the infective stage of loa-loa by chrysops sylacea and the early stages of its migration to the deeper tissues of the mammalian host. Ann. Trop. Med. **47**, 741 (1953). — Dastur: Microfilarial lesions in the human brain. A case report. Indian J. Med. Sci. **10**, 709 (1954). — Davey, T. H., and W. P. H. Lightbody: The control of diseases in the tropics, S. 218ff. London: H. K. Lewis & Co. 1956. — D'Hooghe, M.: Contribution à l'étude l'onchocercose humaine dans Uélé. Ann. Soc. belge Méd. trop. **15**, 2 (1935). — Dubois, A.: Prurigo et Loa loa. Ann. Soc. belge Méd. trop. **26**, 109 (1946). — Gallais, P.: Contribution à l'étude des états méningés en A. O. F. Med. Trop. **2**, 601, 769 (1942). — Gallais, P., H. Collomb et J. Guedel: Les manifestations neuropsychiques des filarioses. Med. Trop. **14**, 663 (1954). — Gordon, R. M.: Symposion on loiasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. (Lond.) **49**, 98, 496 (1955). — Hawking, F.: Treatment of filariosis. Trop. Dis. Bull. **53**, 829 (1956). — The chemotherapy of filarial infect. Pharmacol. Rev. **7**, 279 (1955). — Periodicity of microfilaria of loa loa/Symposion on Loiasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. (Lond.) **49**, 132 (1955). — Hissette, J.: Mémoire sur l'onchocerca volv. et ses manifestations oculaires. Ann. Soc. belge. Méd. trop. **12**, 440 (1932). — Janssens, P. G.: Remarques au sujet de la possibilité des manifestations nerveuses ou psychiques causées par des filarioses. Ann. Soc. belge Méd. trop. **32**, 229 (1952). — Encephalopathie mortelle à loa-loa après administration de carbazamine. Brux. méd. **29**, 1520 (1952). — Kenney, M., and R. Hewitt: Psychoneurotic disturbances in filariasis and their relief by removal of worms or treatment with hetrazan. Amer. J. Trop. Hyg. **30**, 893 (1950). — Kershaw, W. E.: The epidemiology of infection with loa loa. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. (Lond.) **49**, 143 (1955). — Filarial parasites of man. Liverpool School Trop. Med. **5** (1953). — Kivits, M.:

Quatre cas d'encéphalite mortelle avec invasion du liquide céphalo-rachidien par microfilaria loa-loa. Ann. Soc. belge Méd. trop. **32**, 235 (1952). — KNIGHTS, H.T.: Loiasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. (Lond.) **49**, 602 (1955). — KÜLZ, H.: Über Volkskrankheiten im Stromgebiete des Wuri und Mungo in Kamerun. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **12**, 547 (1908). — MANSON-BAHR, PH.: Mansons tropical diseases, 14. Aufl. London 1954. — MORA: Zit. bei CARAYON, Trastornos mentales en un d'onchoc. Juvented Med. **1922**. — MYA THA: Cerebral symptoms associated with filaria. Indian Med. Gaz. **1928**, 636. — RICHET, R.: Volvulose dans un cercle de Haute Côte d'Ivoire. Ses manifestations cutanées et oculaires. Bull. Soc. Path. exot. Paris **32**, 341 (1942). — ROBLES, R.: Onchocercose humaine au Guatémala produisant la cécité et „l'érysipèle du littoral" (erysipela della costa). Bull. Soc. Path. exot. Paris **12**, 442 (1919). — RODHAIN, J.: Discussion. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. (Lond.) **30**, 487 (1936/37). — Considérations sur le rôle des microfilaires dans la pathogénie des filarioses. Ann. Soc. belge Méd. trop. **29**, 177 (1949). — La pathogénie des filarioses humaines examinées à la lumière des récents progrès thérapeutiques. Acta trop. (Basel) **10**, 194 (1953). — STEFANOPOULO, G.: The symptomatology, diagnosis and treatment of filariasis due to loa-loa. B.M.A. Proc. Ann. Meet., S. 283, 1949. — STEFANOPOULO, G., et J. SCHNEIDER: Essais de traitment de la filariose à F. loa par le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine. Bull.Sc. Poc. Path. exot. Paris **43**, 270 (1950). — VALCKE, G., et A. DUBOIS: Loa loa et prurigo filarien. Ann. Soc. belge Méd. trop. **22**, 325 (1942). — VAUCEL, M.: Médecine tropicale. Paris: Flammarion 1952. — VOGEL, H., u. W. MINNING: Wurmkrankheiten. In Handbuch der inneren Medizin, Bd. II: Infektionskrankheiten. Berlin: Springer 1952. — WAGNER, W. H.: Modellinfektionen in der experimentellen Chemotherapie der Filariosen. Z. Tropenmed. u. Parasitol. **7**, 163 (1956).

Dozent Dr. HELMUT BAUER, Hamburg 20, Curschmannstr. 16

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 440—446 (1957)

Aus dem Pathologischen Institut Celle (Dr. med. O. Hübner)

Mineralogische und physikalisch-chemische Untersuchungen an einer Talk-Staublunge und an Talk-Hautgranulomen

Von

Otto Hübner und German Müller, Celle

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. Februar 1957)

Bei den Untersuchungen über die Talk-Granulomatose nach chirurgischen Operationen gelangt man zu der Erkenntnis, daß sich diese exogene Erkrankung anscheinend nicht vermeiden läßt, obwohl ihre Ursache in den Talkfäserchen längst erkannt ist. Man hielt den Talk — ein wasserhaltiges Magnesiumsilikat der Zusammensetzung $Mg(OH)_2SiO_4O_{10}$ — lange Zeit für völlig indifferent und unschädlich für den menschlichen Körper. Der Talk stammte entweder aus dem Handschuhpuder der chirurgisch tätigen Ärzte oder aus Wundstreupuder und therapeutischen Maßnahmen. Die pharmazeutische Industrie stellt seit Bekanntwerden dieser Talk-Gewebsschäden in Deutschland ihre Wundstreupuder, Styli und Tamponadestreifen ohne Talkzusatz her, das ist etwa seit 1951.

Bei allen uns bekannten Veröffentlichungen dieser Art (Literatur s. bei Hübner) wurde aus dem subjektiven polarisationsoptischen Eindruck der Fasern und auf Grund der Erfahrung auf die Talknatur der Fasern geschlossen. Der Versuch, die Talkfasern bei Hautgranulomen im Gewebeschnitt durch Röntgenfeinstrukturaufnahmen zu identifizieren, ist bei uns als mißlungen zu betrachten. Zwei hervorragende Kenner der Feinstrukturaufnahmen erzeugten so schwache Linien, daß der eine von ihnen nur „wahrscheinlich", die andere überhaupt nicht auf Talk rückschließen konnte. Es wäre erforderlich, das Gewebe zu zerstören und aus den Ascherückständen eine Pulveraufnahme zu machen.

Der Nachweis der Identität des Talks hat uns seitdem beschäftigt. Durch die Beobachtung einer Talkstaublunge verfügen wir über genügend *Ausgangsmaterial, um polarisationsoptisch und physikalisch-chemisch den Nachweis des Talks zu erbringen.*

Das *veränderte Lungengewebe* stammte von einem bei seinem Tode 67 Jahre alten Mann, der 20 Jahre lang in der Chemikalienmischerei eines Gummiwerkes beschäftigt war. Er hat dort Talk, Kaolin, Goldschwefel (Antimonpentasulfid zur Rotfärbung), Kalk und andere mineralische Rohstoffe gemischt und gesiebt. Schon im 4. Jahr dieser Beschäftigung zeigte das Röntgenbild der Lungen Veränderungen, die den Verdacht auf Silikose erweckten und die Empfehlung eines Arbeitsplatzwechsels zur Folge hatten. Später entwickelten sich röntgenologisch ungewöhnlich starke schwielige Veränderungen des Lungengewebes. Auf der Schnittfläche durch die Lunge am Sektionspräparat erkennt man eine massive

diffuse schwielige Verhärtung des Lungengewebes, makroskopisch meist blau gefärbt. Mikroskopisch liegt der Staub nicht in den faserreichen Partien, sondern an deren Rand und in den weniger faserigen Abschnitten (Abb. 2 und 3).

Das *abgebildete Hautpräparat* (Abb. 5) stammt von einem 17jährigen Mann, bei welchem ein Wasserbruch operiert wurde. Vier Monate nach der Operation entwickelte sich eine schmerzhafte Geschwulst in der Operationsnarbe. Bei der histologischen Untersuchung des Narbenpräparates zeigte sich ein Talk-Granulom.

A. Mineralogische Untersuchungen

Zur Untersuchung wurden histologische Schnitte der Talkstaublunge und der Talk-Hautgranulome sowie reines Talk-Konzentrat aus der Lunge und aus den Talk-Hautgranulomen herangezogen. Für die Herstellung des Konzentrates wurde ein Stück des veränderten Lungengewebes von der Größe einer Streichholzschachtel mit Schwefelsäure verascht, mehrfach ausgewaschen und schließlich zentrifugiert. Ebenso wurde mit dem Narbengewebe der Haut verfahren. Das so erhaltene weiße *Konzentrat* bestand *fast ausschließlich* aus *Talk*.

1. Polarisationsoptische Untersuchungen. Vom Konzentrat wurden Pulverpräparate auf Objektträgern hergestellt, die zusammen mit den histologischen Schnitten im Polarisationsmikroskop untersucht wurden.

Im gewöhnlichen polarisierten Licht sind die Talkfäserchen kaum zu erkennen, schaltet man jedoch den Analysator ganz oder teilweise ein, so treten sie infolge ihrer Doppelbrechung sehr gut hervor. Die Verwendung eines Kompensationsplättchens (Rot I) bei gekreuztem Polarisator und Analysator läßt das Gewebe rot erscheinen und zeigt die Talkfasern je nach ihrer Lage in höheren oder niedrigeren Interferenzfarben als ohne Rot I (Krieg).

Beschreibung des Talks (Abb. 2—6). Über 99% des gesamten anorganischen Anteils der Proben besteht aus Talk. Daneben treten völlig untergeordnet unbestimmbare opake Erzkörnchen auf. Quarz wurde nicht beobachtet.

Ausbildung: Langfaserig, schuppig, Fäserchen zum Teil etwas verbogen, oft mehrere Fasern aggregiert.

Größe: Zwischen 5 und 25 μ (sehr selten bis 50 μ) lang, Dicke um 1—2 μ.

Farbe: Farblos.

Lichtbrechung: Die Bestimmung der Höhe der Lichtbrechung mußte besonders genau durchgeführt werden, da sie im Zusammenhang mit den anderen Daten erst den endgültigen Beweis für die Existenz des Talks erbrachte, der sehr große Ähnlichkeit mit dem Glimmermineral Muscovit aufweist.

Die Bestimmung der Höhe der Lichtbrechung erfolgt in der Mineralogie durch Einbetten der Mineralkörner in Immersionsflüssigkeiten bekannter Lichtbrechung. Der Brechungsindex des Minerals wird unter dem Mikroskop bei eingeschaltetem Polarisator (Schwingungsrichtung parallel zum senkrechten Fadenkreuz) mit Hilfe der Beckeschen Linie, einer hellen Linie um den Mineralrand, die beim Heben des Tubus in das höher brechende Medium hineinwandert, bestimmt. Ist also z. B. die Flüssigkeit, deren Brechungsindex von vornherein bekannt ist oder sofort mit einem Refraktometer gemessen werden kann, höher lichtbrechend, so wandert die helle Linie vom Mineral in die Flüssigkeit, ist sie aber niedriger lichtbrechend, so geht die helle Linie in das Mineral hinein. Auf diese Weise kann mit geeigneten Flüssigkeiten die Bestimmung soweit eingeengt werden, bis gleicher oder annähernd gleicher Brechungsindex erhalten wird. Ist dieser Zustand erreicht,

so verschwinden die Umrisse des Minerals (und damit auch die Beckesche Linie) fast oder vollständig, da 2 Medien von gleicher optischer Dichte vorliegen. Der Brechungsindex des Minerals ist dann gleich dem der Immersionsflüssigkeit (oder annähernd gleich).

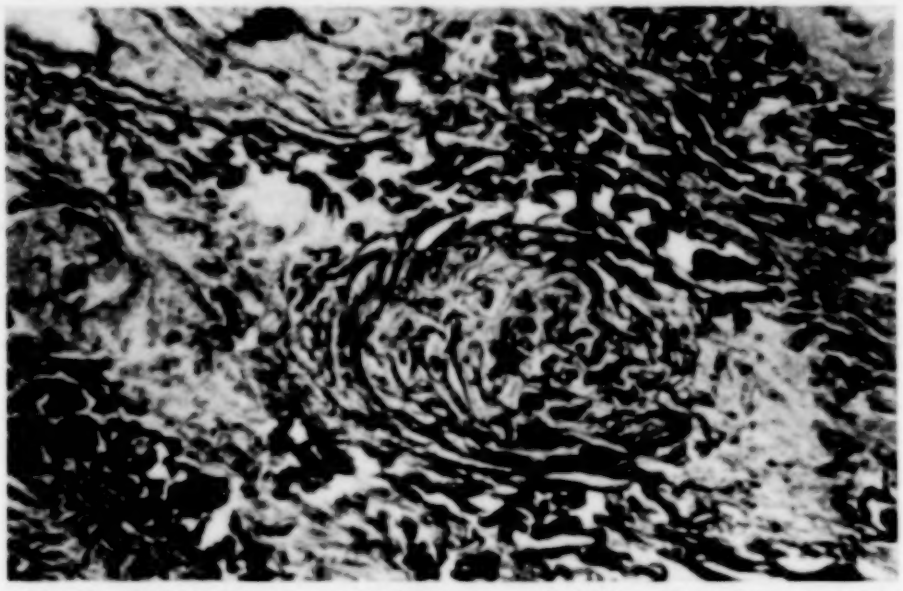


Abb. 1. Talkstaublunge. Azanfärbung. Schwieliges Knötchen. 240fach

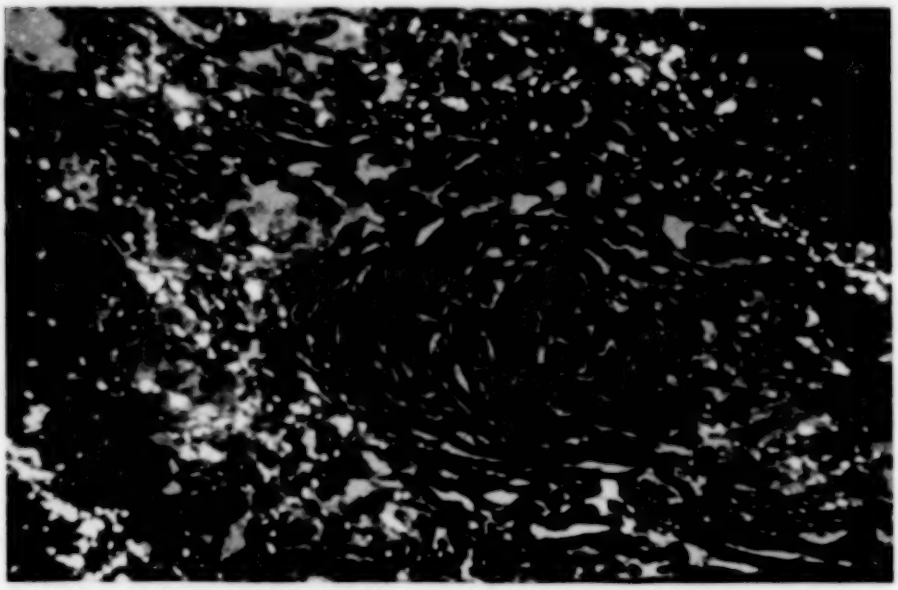


Abb. 2. Gleiches Objekt wie Abb. 1, jedoch zum Teil gekreuzter Polarisator und Analysator. 240fach

Eine Schwierigkeit ergibt sich bei allen Mineralien, die nicht dem kubischen System angehören, d. h. bei Mineralien im tetragonalen, hexagonalen, rhombischen, monoklinen und triklinen System, die entsprechend der Anzahl optischer Achsen 2 oder 3 verschiedene Brechungsindices aufweisen.

In diesem Fall müssen bei einer genauen Bestimmung der höchste und der niedrigste Brechungsindex bestimmt werden, die eine ganz bestimmte Orientierung

zur Morphologie des Minerals haben. Im Falle des Talks (der monokline Symmetrie hat) kann der kleinste Brechungsindex (nX) gemessen werden, wenn die Längsrichtung der Fasern dem senkrechten Faden des Okular-

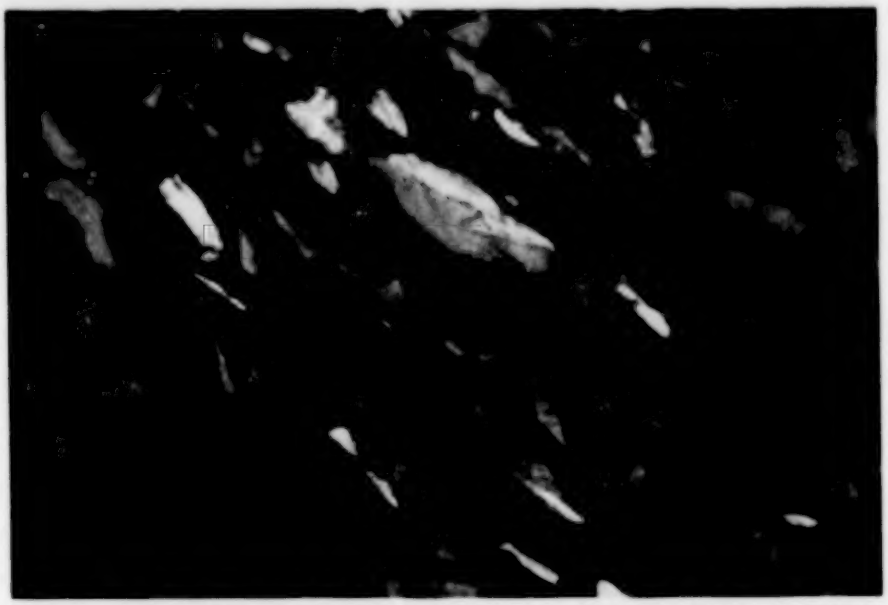


Abb. 3. Talkstaublunge. van Gieson-Färbung. Faseriger Talk. Polarisator und Analysator gekreuzt + Rot I. 400fach

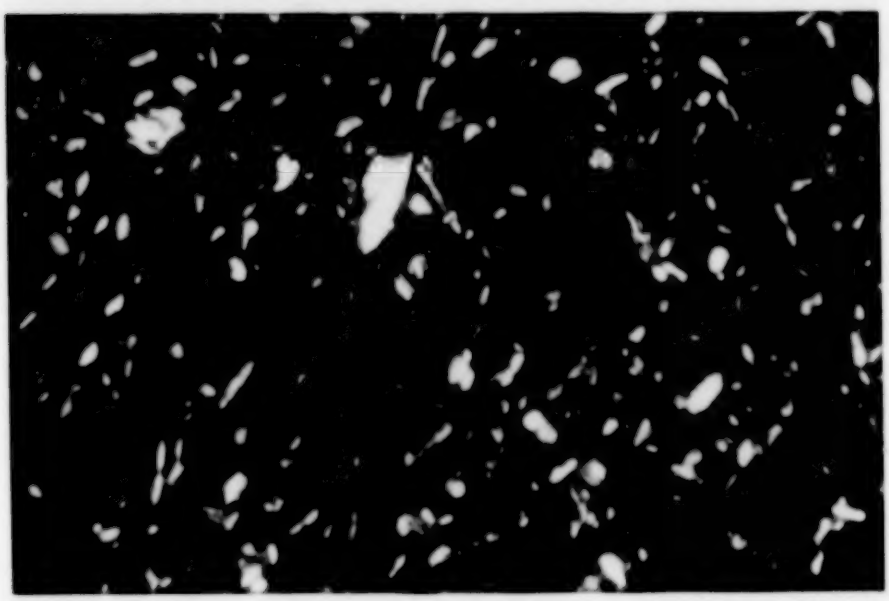


Abb. 4. Konzentrat aus Talkstaublunge bei gekreuztem Polarisator und Analysator. 600fach

fadenkreuzes parallel läuft, der größte (nZ) bei Parallelität zum waagerechten Faden (Abb. 6).

Beim Einbetten in Eugenol (1,541) wurde die größte Übereinstimmung mit dem niedrigsten Brechungsindex des Minerals erzielt, der höhere Brechungsindex wurde durch Einbettung in eine Mischung aus Bromoform und Xylol mit einem Brechungsindex 1,588—1,590 erreicht.

Tabelle 1. *Brechungsindices von Talk und Muscovit*

	Kleinster Wert (nX)	Höchster Wert (nZ)
Talk	1,539	1,590
Muscovit	1,552	1,588

Damit dürften die bestimmten *Brechungsindices* eindeutig *die des Talks* sein.

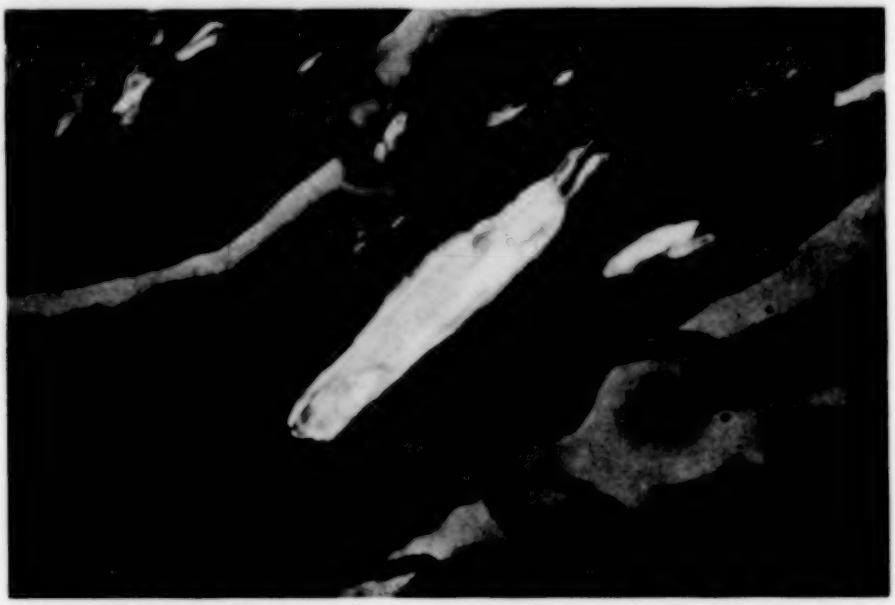


Abb. 5. Talkgranulom der Haut, HE-Färbung, z. T. gekreuzter Polarisator und Analysator. 500fach

Polarisator und Analysator gekreuzt: Die Mineralteilchen zeigen infolge ihrer geringen Dicke die Interferenzfarben grau (über 90%) bis rot 1. Ordnung. Die Auslöschungsschiefe nX/c ist $\pm 0^0$, der Charakter der Längszone ist (+), der optische Charakter des Minerals (−).

2. Physikalisch-chemische Untersuchungen. *a) Chemische Untersuchung des Talks.* Durch Aufschluß einer Probe in der Oxydationsschmelze konnte mittels analytischer Methoden 29,4% MgO bestimmt werden. Dies entspricht nahezu dem formelmäßigen theoretischen Anteil von 31,7%.

b) Die Löslichkeit von Talk in Wasser (Abb. 7). Bereits zu Anfang wurde erwähnt, daß man lange den Talk als völlig indifferent für den menschlichen Körper hielt, da man so gut wie keine Löslichkeit in Wasser, Säuren und Laugen feststellen konnte. Da es aber praktisch keinen Stoff gibt, der nicht irgendwie doch löslich ist — insbesondere bei stärkster Zerkleinerung und damit vergrößerter Oberfläche — beschäftigte uns diese Frage der Löslichkeit des Talks.

Das erste Ergebnis ist eine Versuchsreihe, die mit feinst gepulvertem Talk (10 μ) in destilliertem Wasser (also $p_H = 7$) bei einer Temperatur von 37° durchgeführt wurde und das Verhältnis der Löslichkeit von der Zeitdauer der Einwirkung des Lösungsmittels auf den Talk bei stetig bewegtem Lösungsmittel (Magnetrührer) zeigt.

Als am besten analytisch bei einer Lösung des Talks erfaßbare Komponente erwies sich das Magnesium, das mittels der komplexometrischen Titration mit Idranal, dem Dinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure, genauestens bestimmt werden kann. Die Methodik ist bei einem der Verfasser beschrieben (MÜLLER).

Die Versuchsreihe ergab, daß bei unseren Bedingungen Talk in Lösung gebracht werden kann, und zwar steigt die Löslichkeit, je länger das Lösungsmittel auf den Talk einwirken kann. Nach 270 Std jedoch war bei unseren Versuchsbedingungen die absolute Sättigung erreicht, auch bei weiterem Umrühren konnte keine weitere Steigerung erzielt werden.

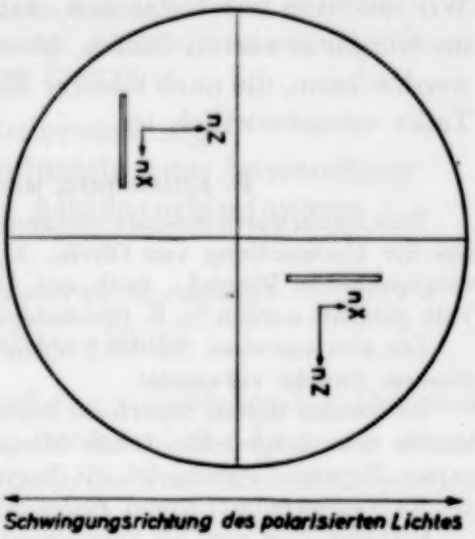


Abb. 6. Optische Orientierung des Talks

Der bei 270 Std erhaltene Wert beträgt $13{,}0 \cdot 10^{-4}$ g Mg/100 Wasser (= 0,0013 g Mg/100 cm^3). Das ist ein äußerst niedriger Wert; bedenkt man jedoch, daß ein ähnlicher Vorgang des Lösens von Talk über Monate und Jahre hinaus im menschlichen Körper ständig vor sich

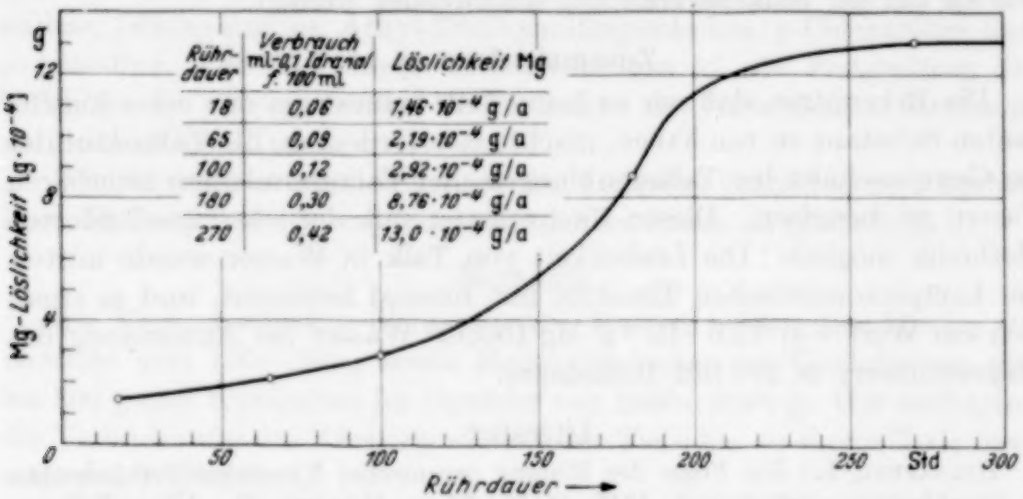


Abb. 7. Mg-Löslichkeit des Talks in wäßriger Lösung. t = 37°, Magnetrührer

geht, so ist anzunehmen, daß es im Laufe der Zeit zu größeren Substanzverlusten, also einer Wegfuhr von Mg und Si kommen kann, wobei dann das letztere eventuell durch Eingehen in organische Kieselsäureverbindungen im Sinne von HOLZAPFEL die eigentliche schädigende Wirkung hervorruft, die *Talkose* also *in ihrer Endwirkung einer Silikose ähnlich* wird.

Diese letztere Frage — was mit der ebenfalls in Lösung gegangenen Kieselsäure geschieht — ist nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Wir möchten nur feststellen, daß bei Bedingungen, wie wir sie ähnlich im Körper erwarten dürfen, überhaupt Kieselsäure aus dem Talk gelöst werden kann, die nach unserer Meinung für die schädigende Wirkung des Talks verantwortlich ist.

B. Entstehung und Verwendung des Talks

Talk ist ein durch intensiv wirkende chemische und mechanische Kräfte sekundär aus der Umwandlung von Olivin, Al_2O_3-armen Pyroxenen und Amphibolen hervorgegangenes Mineral. Auch aus Dolomit kann unter besonderen Umständen Talk gebildet werden (z. B. Speicksteinlagerstätte Göpfertsgrün im Fichtelgebirge).

Die sich aus etwa 500000 t belaufende Weltproduktion wird für die verschiedensten Zwecke verwendet.

So werden daraus feuerfeste Formkörper (Talk erhärtet beim Brennen), Isolatoren usw. hergestellt. Große Mengen werden in der Papierherstellung (Glanzpapier, Tapeten) verbraucht, die Textilindustrie verwendet Talk für die Appretur, die Kautschukindustrie und Seifenindustrie als Füllmasse.

Reinster Talk wird als Schmiermittel, ferner zur Farbenherstellung und in der Kosmetik (die meisten Puder enthalten als Hauptbestandteil Talk) in größeren Mengen verwendet.

Diese kurze Aufstellung möge zeigen, wie vielfältig Talk in der Industrie verarbeitet wird. Bei allen Arbeiten mit Talk müssen daher wegen der großen Gefährlichkeit Schutzmaßnahmen gefordert werden, wie sie bei der Silikoseverhütung angewendet werden.

Zusammenfassung

Die Erkenntnis, daß wir es beim Talk keineswegs mit einer indifferenten Substanz zu tun haben, machte es erforderlich, die Talknatur der im Gewebeschnitt bei Talkstaublungen und Talkgranulomen sichtbaren Fasern zu beweisen. Dieser Nachweis ist mit der oben geschilderten Methodik möglich. Die Löslichkeit von Talk in Wasser wurde mittels der komplexometrischen Titration mit Idranal bestimmt, und es ergab sich ein Wert von $13{,}0 \cdot 10^{-4}$ g Mg/100cm³ Wasser bei Anwendung des Magnetrührers in 270 Std Rührdauer.

Literatur

Holzapfel, L.: Zur Frage der Bildung organischer Kieselsäureverbindungen in Staublungen. Arbeitsmed. **1943**, H. 21, 79 — Hübner, O.: Über Talkumgranulomatose der Kieferhöhle. HNO-Wegweiser **3**, 235 (1952). — Über Talkumgranulome der Haut nach chirurgischen Operationen. Zb. Chir. **79**, 498 (1954). — Krieg, A.: Das Polarisations-Mikroskop in der Biologie. Zeiss-Werk-Z. **4**, 4 (1956). — Müller, G.: Die Schnellbestimmung des $CaCO_3/MgCO_3$-Anteils in karbonatischen tonarmen Gesteinen mit dem Dinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure (AeDTE) — ein wichtiges Hilfsmittel für die Geologie. Neues Jb. Geol. Paläontol., Mh. **1956**, 330.

Dr. med. O. Hübner, Celle, Patholog. Institut des Allgem. Krankenhauses

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 447—456 (1957)

Aus dem Staatlichen Institut für Arbeitsmedizin, Budapest
(Direktor: Dr. Miklós Timár)
und der Prosektur des Budapester Städtischen Krankenhauses Uzsoki Strasse
(Chefarzt: Dr. Imre Farkas)

Toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangenden aromatischen Amidoverbindungen

Von

M. Sziza und L. Podhragyai, Budapest

(Eingegangen am 15. Februar 1957)

Anilin und seine Derivate finden auf den verschiedensten Gebieten der Industrie breite Anwendung. Die toxikologische Literatur dieser Verbindungen ist jedoch unvollständig, denn die Untersuchungen wurden mit verschiedener Methodik, zu verschiedenen Zeitpunkten und an verschiedenen Tieren unternommen, und deswegen können die toxikologischen Angaben über diese Verbindungen nur schwer miteinander verglichen werden. Die nachfolgende Arbeit steht im Zusammenhang mit der in unserem Institut von Pacséri[10] vorgenommenen Untersuchung der Exposition bei der Arbeit mit Anilin und seinen Derivaten und erstreckt sich auf die grundlegenden toxikologischen Fragen des Anilins, Äthylanilins, Diäthylanilins, Äthyl-Diäthyanilingemisches, p-Chloranilins und p-Anisidins. Das Ziel dieser Untersuchungen ist die Feststellung der Toxicität der obengenannten Verbindungen mit Hilfe gleicher Methodik an gleichartigen Tieren.

Wir führen hier kurz einige aus der Literatur entnommene Angaben über die Toxicität der von uns untersuchten Stoffe an (Tabelle 1).

Methodik

Als Versuchsobjekte dienten weiße Ratten beiden Geschlechts im Gewicht von 150—200 g sowie Meerschweinchen im Gewicht von 600 bis 800 g und Kaninchen im Gewicht von 2500—3000 g. Wir verfolgten die Veränderung des Körpergewichtes der Tiere bis zu ihrem Tode bzw. während 2 Wochen.

Wir bestimmten die annähernde DL_{50} der obigen Verbindungen bei peroraler, intraperitonealer und percutaner Anwendung sowie die Wirkung auf die Haut und das Auge. Ferner untersuchten wir die sensibilisierende Wirkung obengenannter Amidoverbindungen und die Wirkung der flüssigen Stoffe bei der Einatmung.

Die Bestimmung der *intraperitonealen, peroralen* und *percutanen* DL_{50} führten wir nach der Methode von Deichmann-Le Blanc[3] durch. Die zu untersuchenden Stoffe führten wir in wäßriger Gummiarabicumsuspension peroral mit Hilfe einer Sonde und intraperitoneal mittels einer Spritze ein.

Tabelle 1

Bezeichnung	Formel	Physikalische Eigenschaften	Toxikologische Angaben
Anilin		Aggregatzustand: Flüssigkeit Siedepunkt: 184,4° C	Tödliche Dosis bei Katzen per os 0,1—0,2 g/kg, subcutan 0,1 g/kg. Bei Hunden: 0,5 g/kg, bei Kaninchen: 1,0 bis 1,5 g/kg, bei Meerschweinchen 2,5 g/kg (Rohde)[11]. Bei weißen Ratten beträgt die tödliche Dosis 0,4—0,6 g/kg (Lasarjew[7]). Bei Einatmung von 0,64 mg/Liter bei einer Exposition von 4—6 Std tritt der Tod nach 7 bis 12 Std ein (Flury[5])
Äthylanilin		Aggregatzustand: Flüssigkeit Siedepunkt: 244,7° C	
Diäthylanilin		Aggregatzustand: Flüssigkeit Siedepunkt: 216° C	
p-Chloranilin		Aggregatzustand: fest Schmelzpunkt: 70,7° C Siedepunkt: 230—231° C	Bei Katzen trat nach subcutaner Anwendung von 0,125 g/kg der Tod nach 60 Std ein (Lehmann[8])
p-Anisidin		Aggregatzustand: fest Schmelzpunkt: 59° C Siedepunkt: 240° C	Lasarjew beschreibt einen Fall schwerer beruflicher Vergiftung

Die *percutane Resorption* untersuchten wir an weißen Ratten mit Hilfe einer von Bordás[2] konstruierten Versuchsbank.

Die *Einatmungsversuche* unternahmen wir in einer mit Fallvorrichtung versehenen dynamischen Kammer von einem Rauminhalt von 30 Litern. Durch den in einem Gaswaschapparat befindlichen Stoff ließen wir Luft mit einer Geschwindigkeit von 2 Liter/min in die Kammer strömen. Nach ungefähr 15maligem Luftwechsel nahmen wir die Gaskonzentration in der Kammer als konstant an. Der Luftwechsel wurde mit einer Geschwindigkeit von 6 Liter/min durchgeführt. Nach 75 min wurden die Versuchstiere mit Hilfe einer Fallvorrichtung in die Kammer befördert. Die Luftkonzentration des zu untersuchenden Stoffes in der Kammer bestimmten wir mit Hilfe von Luftproben nach der Methode von Alexejewa[1]. Die Luftproben wurden entnommen, nachdem sich die Ratten 1 Std in der Kammer befanden. Die Exposionszeit betrug 6 Std, die Temperatur 20—22° C.

Histologische Bearbeitung. Die spontan verendeten sowie die nach 14tägiger Beobachtungszeit mit Äther getöteten Tiere wurden seziert, die Organe in Formalin fixiert und dann mittels Paraffineinbettung histologisch bearbeitet*. Die aus dem Herzmuskel, der Lunge, Milz, Leber, aus dem Magen, Dünndarm und Gehirn bereiteten Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Die Untersuchung der *irritativen Wirkung* unserer Verbindungen *auf die Haut* unternahmen wir an weißen Ratten nach der Methode von DRAIZE *und Mitarbeitern*[4].

Die Feststellung der *sensibilisierenden Wirkung* geschah an Meerschweinchen gleichfalls nach der Methode von DRAIZE *und Mitarbeitern*. Die Pinselung wurde mit einer 10%igen Lösung obiger Verbindungen in Aceton durchgeführt, die Auslösung mit 1%- und 2%iger Acetonlösung.

Die *irritative Wirkung* der von uns untersuchten Amidoverbindungen *auf das Auge* beobachteten wir an je 2 Kaninchen nach der Methode von DRAIZE *und Mitarbeitern*. Bei der Untersuchung des p-Chloranilins benutzten wir 4 Kaninchen. Dabei führten wir 0,02 und 0,05 g der fein gepulverten festen Stoffe bzw. 0,1 ml der flüssigen Stoffe in die untere Umschlagfalte der Bindehaut.

Versuchsergebnisse

In den Tabellen 2, 3 und 4 führen wir die von uns erhaltenen DL_{50} bei intraperitonealer, peroraler und percutaner Anwendung an. Tabelle 5 zeigt die irritative Wirkung auf das Auge.

Tabelle 2. *Akute DL_{50} bei intraperitonealer Anwendung*

Dosis	*Mortalität der Versuchstiere* Verendete Tiere/Behandelte Tiere					
	Anilin	Äthyl-anilin	Diäthyl-anilin	Techn. Äthyl-Diäthyl-anilin gemisch	Chlor-anilin	Anisidin
g/kg	10% Suspension bzw. Emulsion					
0,08	—	0/1	—	0/1	—	—
0,12	—	0/1	—	0/1	0/1	—
0,18	0/2	1/2*	—	1/1*	0/1	—
0,28	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1	—
0,42	1/1*	1/1	1/1*	1/1	1/1*	0/1
0,62	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1
0,94	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1
1,40	1/1	1/1	1/1	1/1	—	1/1*
2,10	—	—	1/1	—	—	1/1
3,20	—	—	—	—	—	1/1

* DL_{50}.

Anilin

Bei kleineren Dosen (0,18—0,28 g/kg) beobachteten wir ausgesprochene Cyanose, schwache klonische Krämpfe, Blutharn. Bei Dosen von 0,42 g/kg trat Seitenlage sowie bei einem Teil der Tiere Bewußtlosigkeit und Chromodacryorrhoe

* Die technische Bearbeitung der histologischen Präparate wurde von der technischen Assistentin des histologischen Laboratoriums des Staatlichen Institutes für Arbeitsmedizin, Frau MARIA SCHUBERT, durchgeführt.

ein. Die Symptome traten nach 10 min bzw. 1 Std auf und steigerten sich allmählich. Bei größeren Dosen trat nach 1,5—2 Std Bewußtlosigkeit, Seitenlage ein. Der Tod stellte sich nach 10—20 Std ein. Eine Ausnahme bildete ein Versuchstier,

Tabelle 3. *Akute DL_{50} bei peroraler Anwendung*

Dosis	*Mortalität der Versuchstiere* Verendete Tiere/Behandelte Tiere					
	Anilin	Äthyl-anilin	Diäthyl-anilin	Techn. Äthyl-Diäthyl-anilin-gemisch	Chlor-anilin	Anisidin
g/kg	10% Suspension bzw. Emulsion					
0,08	—	0/1	—	—	—	—
0,12	—	0/1	—	—	0/1	—
0,18	0/2	0/1	0/1	—	0/1	—
0,28	0/2	1/1*	0/1	0/1	0/1	—
0,42	0/2	1/1	0/1	0/1	1/1*	0/1
0,62	1/2*	1/1	1/1*	1/1*	1/1	0/1
0,94	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1
1,40	2/2	1/1	1/1	1/1	—	1/1*
2,10	—	—	1/1	1/1	—	1/1
3,20	—	—	—	—	—	1/1

* DL_{50}.

Tabelle 4. *Akute DL_{50} bei percutaner Anwendung*

Dosis	*Mortalität der Versuchstiere* Verendete Tiere/Behandelte Tiere					
	Anilin	Äthyl-anilin	Diäthyl-anilin	Techn. Äthyl-Diäthyl-anilin-gemisch	Chlor-anilin	Anisidin
g/kg	Unverdünnte Substanz					
0,62	0/1	—	—	—	—	—
0,94	0/1	—	—	—	0/1	—
1,40	1/1*	0/1	—	—	0/1	0/1
2,10	1/1	0/2	—	0/1	0/1	0/1
3,20	1/1	0/2	—	0/1	1/1*	1/1*
4,70	1/1	2/2*	—	0/1	1/1	1/1
7,10	—	0/2	0/1	0/1	1/1	1/1
10,70	—	2/2	0/1	1/1*	—	1/1
16,00	—	1/1	0/1	1/1	—	—

* DL_{50}.

welchem 0,42 g/kg Anilin intraperitoneal eingegeben wurde und bei welchem der Tod nach 36 Std eintrat.

Bei *percutaner* Anwendung des Anilins beobachteten wir schon bei einer Dosis von 0,94 g/kg bräunliche Cyanose. Andere Veränderungen waren bei Anwendung kleinerer Dosen an den Versuchstieren nicht zu beobachten.

Bei Anwendung kleinerer Dosen trat während der Beobachtungszeit Zunahme des Körpergewichts ein. Bei mittleren Dosen blieb das Körpergewicht einige Tage

lang unverändert, während bei unmittelbar unter der DL_{50} liegenden Dosen einige Tage lang Gewichtsabnahme und dann wieder Gewichtszunahme eintrat.

Einatmung. Bei 6stündiger Einatmung von Anilindämpfen (die Konzentration betrug 1,1 mg/Liter) konnten wir am Verhalten der Tiere keinerlei Veränderungen beobachten, obwohl eine gewisse Cyanose bemerkbar war. Während der 14tägigen Beobachtungszeit blieben alle Tiere am Leben. Im Vergleich zu den Kontrolltieren betrug die Gewichtsabnahme im Durchschnitt 11%.

Sektionsbefund. Bei kleineren Dosen fanden wir in der Leber und in der Milz punktförmige Blutungen. Bei größeren Dosen fiel uns die Schwellung der Leber und der Milz auf, weiterhin die Verwaschenheit der Struktur und die Brüchigkeit der Substanz. In diesen Fällen fanden wir in der Leber und der Milz außer den subcapsularen punktförmigen Blutungen auch ausgedehntere Blutungen.

Histologischer Befund. Bei percutaner, peroraler und intraperitonealer Anwendung des Anilins fanden wir entsprechend der Vergrößerung der angewandten Dosen Leber- und Nierenläsion. In der Leber stellten wir körnig-vacuoläre Leberzellendegeneration sowie Desintegration der Zellverbände fest. Bei größeren Dosen fanden wir zentrolobulare Nekrose.

Reizwirkung auf die Haut. Das Anilin übte an Ratten keinerlei Reizwirkung auf die Haut aus.

Sensibilisatorische Wirkung. Unsere Versuche wiesen auf keinerlei sensibilisierende Wirkung des Anilins hin.

Wirkung auf das Auge. Nach Einträufeln des Anilins schlossen die Kaninchen sofort krampfhaft das Auge, welches sie auch später nicht öffneten. Wir beobachteten eine ausgesprochene Chemosis. Die nach 24 Std vorgenommene Fluoresceinprobe zeigte, daß auf der ganzen Hornhautoberfläche, mit Ausnahme eines kleinen zentralen Gebietes, Epithelschädigung eingetreten war. Nach 48 Std war die Hornhaut wieder heil. Wie in Tabelle 5 zu sehen ist, übt das Anilin eine starke irritative Wirkung auf das Auge aus. Schon nach 1 Std sind wesentliche Veränderungen bemerkbar. Die maximale Wirkung tritt nach 24—48 Std ein. Nach 96 Std verringerten sich die Symptome, eine vollständige Wiederherstellung trat jedoch nicht ein.

Äthylanilin

Die Vergiftungserscheinungen erinnern an die bei Anilinvergiftung beobachteten Symptome. Auffallend sind zum Unterschied von der Anilinvergiftung, die sich auf den ganzen Körper erstreckenden ticartigen Zuckungen. Bei 0,94 g/kg überschreitenden Dosen (per os und intraperitoneal) tritt der Tod nach 6—8 Std ein, d. h. schneller, als bei der Anilinvergiftung. Bei kleineren Dosen tritt der Tod binnen 24 Std ein, während bei den kleinsten tödlichen Dosen die Tiere binnen 24—48 Std verendeten, also später als bei der Anilinvergiftung.

Einatmung. Bei 6stündiger Einatmung von Äthylanilin (Konzentration 0,7 mg/Liter) konnten wir am Benehmen der Versuchstiere keinerlei Veränderungen beobachten. Bewußtlosigkeit trat nicht ein. Während der 14tägigen Beobachtungszeit blieben alle Tiere am Leben. Die Gewichtsabnahme betrug während dieser Zeit 6%.

Sektionsbefund. Bei größeren Dosen beobachteten wir Schwellung der Leber. Letztere war von bräunlichgelber Farbe und verwaschener Struktur. An der Schnittfläche der Nieren war die Grenze zwischen der Rinde und der Marksubstanz verwaschen.

Histologischer Befund. Bei allen 3 Applikationsarten beobachteten wir im Falle kleinerer Dosen Schädigung des Kanälchenepithels der Nieren und Degeneration der Leberzellen. Bei größeren Dosen fanden wir keine Nekrose. Bei den Tieren dieser Gruppe beobachteten wir in den Myelocyten des Knochenmarkes vacuoläre Degeneration.

Reizwirkung auf die Haut konnten wir bei Ratten nicht feststellen.

Sensibilisierende Wirkung. Im Laufe unserer Untersuchung konnten wir keinerlei sensibilisierende Wirkung feststellen.

Wirkung auf das Auge. Sofort nach Einträufeln des Äthylanilins konnten wir Anzeichen einer kurze Zeit dauernden lokalen Reizung beobachten. Die objektiven Veränderungen waren dennoch weniger ausgeprägt als beim Anilin. Die Bindehaut war ausgesprochen hyperämisch, die Chemosis gering. Die nach 24 Std vorgenommene Fluoresceinprobe zeigte auf einem kleinen aber zusammenhängenden Teil der Hornhaut Epithelschädigung, die nach 24 Std wieder heilte. Die maximale Wirkung trat nach 24—48 Std ein. Nach 96 Std verringerten sich die Symptome, Heilung trat aber noch nicht ein.

Diäthylanilin

Die Symptome der Vergiftung ähneln den Symptomen der Anilinvergiftung. Der Tod trat binnen 24 Std ein, d. h. schneller als beim Anilin.

Einatmung. Während einer 6stündigen Diäthylanilinexposition (Konzentration 0,8 mg/Liter) bemerkten wir im Verhalten der Versuchstiere keine pathologischen Veränderungen.

Während der 14tägigen Beobachtungszeit blieben alle Tiere am Leben. Charakteristische Gewichtsveränderungen konnten wir nicht feststellen.

Sektionsbefund. Bei größeren Dosen beobachteten wir eine geringe Leberschwellung. Die Zellstruktur ist etwas verwischt.

Histologischer Befund. Bei kleineren Dosen bemerkten wir keine pathologischen Veränderungen. Bei größeren Dosen kann man Degeneration und Nekrose des Nierenkanälchenepithels und körnige Degeneration der Leberzellen feststellen.

Reizwirkung auf die Haut konnten wir nicht feststellen.

Sensibilisierende Wirkung. Die Untersuchung verlief negativ.

Wirkung auf das Auge. Die Wirkung auf das Auge ist gering und erreicht ein Maximum nach 1 Std. Nach 48—96 Std ist die Wiederherstellung eine vollständige.

Technisches Äthyl-Diäthylanilingemisch

Das von uns untersuchte technische Äthyl-Diäthylanilingemisch enthielt 41,5% Äthylanilin, 56,62% Diäthylanilin, 1,19% Anilin und 0,76% näher nicht bestimmte Stoffe.

Die Vergiftungserscheinungen glichen den bei Äthylanilinvergiftungen beobachteten Symptomen (ticartige Zuckungen). Der Tod trat binnen 8 bis 48 Std ein.

Sektionsbefund. Leichte Leber- und Nierenschwellung, Hyperämie der Nieren.

Histologischer Befund. Nierenschädigung. Bei größeren Dosen entwickelte sich Degeneration des Kanälchenepithels und Nekrose. Außerdem bemerkten wir eine geringe Schädigung des Knochenmarkes. Eine Leberschädigung konnten wir nicht feststellen.

Irritative Wirkung auf die Haut konnten wir an Ratten nicht beobachten.

Sensibilisierende Wirkung. Im Laufe unserer Untersuchung konnten wir keinerlei sensibilisierende Wirkung feststellen.

Wirkung auf das Auge. Die Wirkung des Äthyl-Diäthyanilingemisches auf das Auge ist gering und erreicht ihr Maximum nach 1 Std. Nach 48—96 Std trat vollständige Wiederherstellung ein.

p-Chloranilin

Die nach Einführung des p-Chloranilins auftretenden Symptome erinnern an die Symptome bei der Anilinvergiftung. Der Tod trat nach 24—36 Std unter ähnlichen Erscheinungen wie beim Anilin ein.

Sektionsbefund. Bei Anwendung größerer Dosen bemerkten wir Leber- und Nierenschwellung. An der Oberfläche und in der Substanz der Leber fanden wir unregelmäßige gelbliche Flecke verschiedener Größe.

Histologischer Befund. Bei den größten Dosen stellten wir Leber- und Nierenschädigung fest. Wir bemerkten Degeneration und Nekrose des Kanälchenepithels, Degeneration der Leberzellen und zentrolobuläre Nekrose.

Reizwirkung auf die Haut konnten wir an Ratten nicht feststellen.

Sensibilisierende Wirkung wurde von uns im Laufe unserer Untersuchung nicht beobachtet.

Tabelle 5. *Reizwirkung auf das Auge*

Stoff	Dosis	Die zahlenmäßige Angabe der Veränderungen (im Durchschnitt) nach			
		1	24	48	96
		Stunden			
Anilin	0,1 ml	17	39	46,5	26,5
Äthylanilin	0,1 ml	8	25,5	28,5	6,5
Diäthylanilin	0,1 ml	8	4	2	0
Technisches Äthyl-Diäthylanilin	0,1 ml	10	3	1	0
p-Chloranilin	0,05 g	5	7	1	0
p-Chloranilin	0,02 g	6	4	0	0
Anisidin	0,02 g	3	4	0	0

Wirkung auf das Auge. Die Reizwirkung des p-Chloranilins auf das Auge ist gering und erreicht ihr Maximum nach 1—24 Std. Eine Stunde nach Einführung des p-Chloranilins ins Auge bemerkten wir eine geringe Hyperämie der Bindehaut und geringe Chemosis. Ulceration konnten wir nicht feststellen. Die Heilung trat nach 48—96 Std ein. Eine Vergrößerung der Dosis zeigte keinerlei wesentliche Veränderung (s. Tabelle 5).

p-Anisidin

Die toxikologischen Symptome ähneln denen der Anilinvergiftung. Bei peroraler und intraperitonealer Anwendung von 0,62 g/kg überschreitenden Dosen bemerkten wir Unsicherheit des Ganges. Oft tritt Chromodacryorrhoe auf. Der Tod trat bei intraperitonealer Anwendung nach $^1/_2$ bzw. 24 Std ein, bei peroraler Anwendung nach 24—48 Std.

Sektionsbefund. Sogar bei kleinen Dosen konnten wir Nierenschwellung beobachten. Die Rindensubstanz der Nieren war breiter als gewöhnlich. Nur bei den größten Dosen bemerkten wir Leberschwellung. An der Oberfläche beobachteten wir punktförmige Blutungen und unregelmäßige gelbe Flecke verschiedener Größe.

Histologischer Befund. Schon bei den kleinsten Dosen konnten wir Nierenschädigung in Form von Degeneration des Kanälchenepithels beobachten. Bei Steigerung der Dosen ging die Degeneration in Nekrose über. Nur die größten Dosen führten zu degenerativen Erscheinungen in der Leber. Im Knochenmark konnten wir in vereinzelten Fällen Degenerationserscheinungen beobachten. Auffallend war die bei percutaner Anwendung beobachtete Myokarddegeneration, welche im Verschwinden der Querstreifung, im Verwischen der Struktur bestand und stellenweise bis zur Nekrose ging.

Reizwirkung auf die Haut konnten wir nicht beobachten.

Eine *sensibilisierende Wirkung* konnten wir nicht feststellen.

Wirkung auf das Auge. Die Reizwirkung des Anisidins auf das Auge ist gering und erreicht ihr Maximum nach 1—24 Std. Wir beobachteten eine geringe Hyperämie der Bindehaut, Chemosis und Absonderung. Die Wiederherstellung trat nach 48 Std ein.

Besprechung

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigten, daß bei intraperitonealer und peroraler Anwendung das Äthylanilin am meisten und das Anisidin am wenigsten toxisch ist. Während die Toxicität der flüssigen Verbindungen bei intraperitonealer Anwendung größer ist als bei peroraler Anwendung, ist die perorale und intraperitoneale Toxicität des p-Chloranilins und des Anisidins, also der festen Stoffe, dieselbe. Diese Tatsache kann mit der langsameren Resorption der festen Stoffe erklärt werden. Unsere Ergebnisse bezüglich der DL_{50} des Anilins stimmen mit Lasarjews Angaben überein.

Beim Vergleich der intraperitonealen und peroralen Toxicität des Äthylanilins und des Diäthylanilins mit der *percutanen* Toxicität dieser Stoffe, konnten wir feststellen, daß der Unterschied viel größer ist als bei den anderen von uns untersuchten Verbindungen. Die Annahme liegt nahe, daß in diesem Falle trotz Anwendung der Gummimanschette ein Teil der auf die Haut applizierten ziemlich flüchtigen Stoffe nicht in den Organismus gelangt ist. Solch ein Unterschied zwischen der intraperitonealen und peroralen Toxicität einerseits und der percutanen Toxicität andererseits besteht auch bei anderen Stoffen (Draize).

Tabelle 6. *Die annähernde DL_{50} der untersuchten Amidoverbindungen*

Stoff	DL_{50}		
	intra-peritoneal	peroral	percutan
	g/kg		
Anilin	0,42	0,62	1,4
Äthylanilin	0,18	0,28	4,7
Diäthylanilin	0,42	0,62	>16,0
Technisches Äthyl-Diäthylanilingemisch	0,18	0,62	10,7
p-Chloranilin	0,42	0,42	3,2
p-Anisidin	1,40	1,40	3,2

Die Ergebnisse der akuten *Einatmungsversuche* weisen darauf hin, daß bei Zimmertemperatur in der von uns untersuchten Konzentration die obigen Verbindungen zwar zu Vergiftungserscheinungen führen (Cyanose und z. T. Gewichtsabnahme), aber es tritt weder Bewußtlosigkeit noch der Tod ein. Betreffs der Anilinmenge, die beim Einatmungsversuch in der Lunge zurückbleibt und zur Resorption gelangt, haben wir keinerlei Angaben in der Literatur gefunden. Der Sauerstoffverbrauch der Ratten beträgt 0,9 Liter/kg, im Käfig oder in der Kammer um 30% mehr

(KOVACH[6]). Demnach beträgt der Sauerstoffverbrauch einer Ratte während 6 Std 7,02 Liter/kg, was bei 4% Sauerstoffausnützung 175 Liter Luft entspricht. Bei einer Anilinkonzentration von 1,1 mg/Liter gelangte also 192 mg/kg Anilin in die Lungen der Ratte. Da die intraperitoneale DL_{50} 420 g/kg beträgt, wäre diese Menge selbst bei 100% Resorption, wovon natürlich keine Rede sein kann, nicht genügend, um den Tod herbeizuführen.

Die *histologischen Untersuchungen* zeigten, daß das Anilin und das p-Chloranilin in erster Reihe in der Leber und den Nieren zu pathologischen Veränderungen führen. Das Äthylanilin und das Anisidin machen neben schweren Nierenschädigungen ausgesprochene Leberschädigung. Im Gehirn und im Knochenmark beobachteten wir verhältnismäßig selten pathologische Veränderungen. Auffallend waren die degenerativen Herzmuskelveränderungen bei percutaner Anwendung des Äthyl-Diäthylanilingemisches. Bei Anwendung der größten Dosen fanden wir in vielen Fällen ausgesprochen geringere Schädigungen als bei Anwendung kleinerer Dosen. Diese Tatsache können wir damit erklären, daß die Tiere infolge von Herzlähmung, Atemlähmung oder Läsion des zentralen Nervensystems starben, bevor sich schwere organische Veränderungen entwickeln konnten.

SCHWARTZ *und Mitarbeiter*[15] weisen darauf hin, daß einige Anilinderivate auf den Menschen sensibilisierende Wirkung ausüben. Die von uns untersuchten Verbindungen werden aber nicht angeführt. In unserem Versuch gelang es nicht, die *sensibilisierende oder Reizwirkung* obiger Verbindungen auf die Haut nachzuweisen. Von den von uns untersuchten Verbindungen übt das Anilin die größte Reizwirkung auf das Auge aus. Die maximale Wirkung ist nach 24—48 Std zu beobachten. An zweiter Stelle steht das Äthylanilin, welches die größte Wirkung ebenfalls nach 24—48 Std hat. Die Wirkung der übrigen von uns untersuchten Stoffe auf das Auge ist wesentlich geringer und erreicht ihr Maximum nach 1—24 Std.

Mit unseren Untersuchungen klärten wir einige bis dahin nicht untersuchte toxikologische Beziehungen gewisser Anilinderivate und hoffen, daß wir damit die Arbeit der Arbeitshygieniker fördern.

Zusammenfassung

Die Autoren stellten an weißen Ratten die DL_{50} des Anilins, Äthylanilins, Diäthylanilins und des technischen Äthyl-Diäthylanilingemisches sowie des p-Chloranilins und des Anisidins bei intraperitonealer, peroraler und percutaner Anwendung fest. Weiterhin untersuchten sie die Reizwirkung obiger Verbindungen auf die Haut und auf das Auge sowie ihre sensibilisierende Wirkung. Außerdem wurden die von diesen

Verbindungen hervorgerufenen histologischen Veränderungen und die toxikologische Wirkung bei der Einatmung untersucht.

Literatur

[1] Alexejewa, M. W., B. E. Andronow, S. S. Gurwitz, A. S. Shiwkowa: Opredelenije wrednich weschtschestw w wosduche proiswodstwennich pomeschtschenij, Moskwa: Goshimisdat 1954. — [2] Bordás, S.: (im Druck). — [3] Deichmann, W. P., and T. J. Le Blanc: J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **25**, 415 (1949). — [4] Draize, J. P., G. Woodard, H. O. Calvery: J. of Pharmacol. **82**, 377 (1944). — [5] Flury, F., u. F. Zernik: Schädliche Gase. Berlin: Springer 1931. — [6] Kovách, A.: Kisérleti orvostudomány vizsgálo modszerei. Budapest: Akadémiai kiadó 1954. — [7] Lasarjew, N. W.: Wrednije weschtschestwa w promischlennosti. Leningrad: Goshimisdat 1954. — [8] Lehmann: Zit. bei Oettingen. — [9] Oettingen, W. F.: The aromatic amino- and nitro compounds, theier toxicity and potential dangers. Washington 1941, Fed. Security Ag. Publ. Health Bull. Nr. 271. — [10] Pacséri, I.: (im Druck). — [11] Rohde, E.: Aromatische Monoamine. In Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. I. 1923. — [12] Schwartz, L., L. Tulipan and S. M. Peck: Occupational Diseases of the skin. Philadelphia: Lea a. Febiger 1947.

Dr. Mario Sziza und Dr. L. Podhragyai, Budapest,
Staatliches Institut für Arbeitsmedizin
IX. Nagyvárad-tér 2

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 457—472 (1957)

Neurohumorale Regulationen bei der akuten und chronischen Kohlenoxydvergiftung

Von

J. Vyskočil, Brünn

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 18. März 1957)

Die Kohlenoxydvergiftung (im weiteren CO-Vergiftung) ist die häufigste Intoxikation überhaupt. Die Leitratur über diese so häufig vorkommende und so oft studierte Vergiftung ist sehr umfangreich. Lilienthal gibt eine Übersicht der Literatur und betont die wichtigsten und neuesten Erkenntnisse. Petry beschreibt die chronische CO-Vergiftung in letzter Zeit in einer ausführlichen Monographie. Von unseren Autoren befaßten sich mit der akuten CO-Vergiftung Koza, und zwar besonders mit der Therapie der Vergiftung, Šercl, der das klinisch-neurologische Bild studierte, Rejsek und Mitarbeiter, und mit der chronischen CO-Vergiftung Berka, Kadlec, Novotný, Ševčik, Vyskočil.

Wie aus den Forschungen der letzten Jahre hervorgeht, zerstört das CO eine ganze Reihe von biologischen Prozessen, die nicht nur von seiner Bindung mit dem Hämoglobin abstammen. Der Ort der spezifischen CO-Wirkung ist wahrscheinlich das breite Spektrum der Tetrapyrol-Respirationsenzyme. Weiter wurde festgestellt, daß sich das CO im Organismus in CO_2 verwandelt und die Bildung eines endogenen CO existieren kann. Es ist also nicht ganz klar, ob alle regulativen Störungen des Organismus und seiner speziellen Systeme durch die spezifische Wirkung des CO verursacht sind, oder ob diese Störungen durch eine Einschränkung des O_2-Angebotes zustande kommen.

Das empfindlichste Organ auf CO ist das zentrale Nervensystem, welches, wie bei der akuten, so auch bei der chronischen Vergiftung am meisten angegriffen wird. Die Veränderungen des Zentralnervensystems (ZNS) sind auch die häufigsten und bleiben auch am längsten bestehen. Nach der Ansicht der meisten Forscher sind die Veränderungen des ZNS bei der CO-Vergiftung vasculären Einflüssen oder direkten Gewebeschädigungen oder beiden genannten Faktoren zuzuschreiben. Es ist jedoch strittig, durch welchen Mechanismus diese Veränderungen zustande kommen, ob durch eine bloße Anoxie oder durch eine spezifische CO-Wirkung. Eine ganze Reihe von pathologischen Anatomen fand die meisten Veränderungen bei akuter CO-Vergiftung in dem Gebiet des Cornus Ammonis gyri hippocampi. Beim Menschen ist es am häufigsten der vordere Teil des Globus pallidus, die sog. Kolisek-Läsion.

Die Arbeiten mancher pathologischen Anatomen (Gellerstedt, zit. Petry) sowie die experimentellen Arbeiten an Versuchstieren (Lewey und Drabkin, zit. Petry) zeigen, daß es auch bei chronischen CO-Vergiftungen zu Störungen des ZNS kommt, die durch ihre Lokalisation den typischen Veränderungen der akuten Vergiftungen entsprechen. Es entstehen histologische Veränderungen in der Rinde und weißen Substanz der Großhirnhemisphären, im Globus pallidus und im Hirnstamm.

Wir finden auch Beschreibungen des CO-Einflusses auf andere Systeme (Blutbildung, kardiovasculäres, Respirations- und Verdauungssystem, Metabolismus und die innere Sekretion). Nach unserer Auffassung werden Störungen dieser Organe und Systeme in den meisten Fällen nicht direkt durch das CO, sondern durch Veränderungen des ZNS, des Regulators aller Funktionen, hervorgerufen. Auch manche spezifischen Veränderungen in einer ganzen Reihe von endokrinen Organen wurden der CO-Wirkung zugeschrieben. Alle weiter angeführten Angaben erfassen nur Ausschnitte aus dem komplexen Geschehen der neurohumoralen Regulation, indem sie Störungen nur einzelner endokriner Funktionen, die bei der Vergiftung in Vordergrund treten, annehmen. Chronologisch gehören diese Beschreibungen zu der Etappe der endokrinologischen Forschungsergebnisse, die die engen Zusammenhänge der gesamten endokrinen Drüsen und ihre funktionellen und auch organischen Läsionen bei dem Stressgeschehen nicht richtig beachteten.

In unserer Arbeit versuchten wir diese neurohumoralen Regulationsstörungen, die durch die akute sowie auch die chronische CO-Vergiftung entstehen, in ihren Zusammenhängen festzuhalten. Wir arbeiteten mit Methoden, die die engen Zusammenhänge zwischen den einzelnen endokrinen Funktionen aufklären können.

Hyperthyreosen, die nach einer akuten CO-Vergiftung entstanden, beschrieben Raab (zit. Lilienthal) und Baader. Almgren fand 4 Fälle von Morbus Basedow, die auch Zeichen von einer Encephalopathie nach einer CO-Vergiftung aufwiesen. Barthe und Paris fanden an 31 Fällen viermal eine leichte Senkung des BM (—13 bis —22%) und viermal einen leicht erhöhten BM (+13 bis +45%). Nach unseren Erfahrungen können die eben beschriebenen Werte eines erhöhten BM keinen Beweis für eine CO-Schädigung bringen, denn wir finden gleiche Erhöhungen des BM auch bei neurotischen Patienten ohne Schilddrüsenfunktionsstörungen und ohne CO-Schädigung. Auch niedrige Werte des BM müssen nicht eindeutig auf eine Hypofunktion der Schilddrüse hinweisen, denn es kann sich auch um einen extrathyreoidalen Hypometabolismus handeln. Grut (zit. Petry) fand in einer von ihm untersuchten Gruppe von CO-chronisch exponierten Personen nur 2 Fälle einer Hyperthyreose, und experimentell gelang es ihm nicht, eine Thyreotoxikose bei Versuchstieren hervorzurufen, wie es auch Schultze und später Reploh (zit. Moeschlin) durch wiederholte Vergiftungen an Meerschweinchen zeigte. Proyard, Petry und Humperdinck (zit. Petry) fanden ebenso in ihrem Untersuchungsmaterial keine Hyperthyreosen.

Barthe und Paris, Sumari, Salén, Grut, Wohlfahrt, Gullberg und Swenson (zit. Petry) verfolgten bei den in CO langfristig exponierten Arbeitern deren sexuelle Funktionen und sahen vielmehr eine Reduktion der Libido als der Potenz. Beck (zit. Petry) fand bei Frauen Menstruations-, bei Männern Potenzstörungen. Petry schließt richtig, daß die Störung der Libido durch die Veränderungen im ZNS verursacht wird. Patterson und Mitarbeiter (zit. Petry) fanden im Tierversuch bei Ratten bei chronischer CO-Exposition eine Abnahme im Gewicht der Hoden und eine Reduktion der Spermatozoenzahl. Grut beobachtete die Ausscheidung der androgenen Hormone bei Patienten, die an Potenzstörungen litten und fand 5mal (von 10 Fällen) eine Senkung. Riedl (zit. Petry) beschrieb bei chronischer CO-Vergiftung schmerzhafte Erektionen, welche mit Pollutionen

einhergingen und Abnahme der Zahl sowie Strukturveränderungen der Spermien im Spermiogramm. In einer Statistik von kinderlosen Ehen zeigte DLHO[3], daß Männer mit beschränkter Fertilität meistens von Beschäftigungen mit einer CO-Gefährdung stammen (Heizer, Chauffeure usw.).

Einige Forscher beschrieben auch Fälle von Pollakisurie. Sie erklären jedoch ihre Entstehung nicht, und da es sich nur um einzelne Fälle handelt, ist es schwer zu behaupten, daß es hier um eine CO-Schädigung geht.

Im Gegenteil wurde die Entstehung einer Hyperglykämie nach akuter CO-Vergiftung mit Sicherheit bewiesen. Nach schweren akuten CO-Vergiftungen kommt es sogar zu Glykosurien. MOESCHLIN, der in den ersten Tagen nach akuter Vergiftung bei Menschen bis 360 mg-% Blutzucker fand, zeigte experimentell, daß der Blutzuckeranstieg nicht die Folge einer Anoxämie, sondern einer spezifischen Wirkung des CO ist. ZWINGLI (zit. MOESCHLIN) zeigte einen Fall eines zentralbedingten Diabetes als Folge einer chronischen CO-Vergiftung. SCHULZE (zit. LILIENTHAL) konnte experimentell nachweisen, daß die durch CO verursachte Hyperglykämie mit einer Erschöpfung des Leberglykogens Hand in Hand geht. WALTERS (zit. LILIENTHAL) exponierte weiße Ratten in einer Konzentration von 0,02 und 0,05% CO und konnte bei den Versuchstieren nach 4—6 Std einen Abfall der Körpertemperatur und eine Verminderung des ausgeatmeten CO_2 finden. REPLOH (zit. LILIENTHAL) kam mit Versuchen an Kaninchen bei höheren CO-Konzentrationen zu denselben Resultaten, aber bei erhöhtem O_2-Verbrauch. Wie weit das CO den ganzen Metabolismus beeinflussen kann, beweisen Versuche an weißen Mäusen mit implantiertem Carcinom, die in einer Atmosphäre von 0,28% CO gehalten wurden und deren Geschwülste ein verlangsamtes Wachstum auswiesen (CAMPBELL, zit. LILIENTHAL). Implantierte Sarkome wiesen diese Einschränkung des Wachstums nicht auf.

Im älteren Schrifttum finden wir eine interessante Studie über die Funktion des Nebennierenmarkes von SCHMELZER. Im allgemeinen bestätigte er die früheren Beobachtungen von PEISACHOWITSCH (zit. SCHMELZER), der bei den Versuchstieren nach einer akuten Vergiftung eine Erschöpfung der chromaffinen Substanz des Nebennierenmarkes, dagegen bei chronischer Exposition eine Hyperplasie des Nebennierenmarkes fand. Zu gleichen Resultaten kam SCHMELZER bei Versuchen an Enten. Er schließt daraus, daß es bei akuter Vergiftung zum Ausguß des Adrenalins kommt, wobei auch die Zellen, welche Adrenalin produzieren, verbraucht werden, daß aber bei der chronischen Exposition im Gegenteil dieses chromaffine Gewebe wächst. Heute wissen wir jedoch, daß solche Reaktionen wahrscheinlich auch bei anderen Stressbelastungen entstehen und daß sie für das CO nicht spezifisch sind.

Wie wir schon oben betonten, versuchten wir die neurohumoralen Regulationen in ihren engen Zusammenhängen bei den CO-geschädigten Personen zu untersuchen. Wir sind uns dessen bewußt, daß wir alle Einzelheiten der neurohumoralen Zusammenhänge nicht erläutern können, da die heutigen Kenntnisse über das endokrine Forschungsgebiet und auch die für uns zugänglichen Untersuchungsmethoden nicht ausreichend sind. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen beschreiben wir in zwei Kapiteln bei akuten und bei chronischen CO-Vergiftungen.

Die akute Kohlenoxydvergiftung

Im Laufe eines Jahres konnten wir an unserer Abteilung 40 akut vergiftete Personen im Alter von 20—76 Jahren in endokrinologischer

Hinsicht untersuchen. In 21 Fällen waren es berufliche Vergiftungen oder andere Unglücksfälle und in 19 Fällen Selbstmordversuche. Es handelte sich um leichte und schwere Vergiftungsfälle, von denen aber keiner tödlich endete. Der Blutspiegel des Carboxyhämoglobins (im weiteren COHb) bewegte sich — mit der Wolfschen Methode festgestellt — unmittelbar nach der Aufnahme an unserer Abteilung zwischen 3,5—70%. Die Abb. 1 gibt eine Übersicht der COHb-Werte bei den behandelten Vergiftungsfällen. Am häufigsten fanden wir Werte von 20—50%. Das Bewußtsein der Patienten hing nicht von der Höhe der COHb-Werte ab. Zwei Patienten kamen selbst mit Werten von 49,5 und 43,5% COHb, und im Gegenteil wurden andere bewußtlos mit 30% COHb eingeliefert. In den zwei erwähnten Fällen handelte es sich um akklimatisierte Personen (Arbeiter, die ständig an Reparaturen der städtischen Gasleitung beschäftigt waren). Im ganzen können wir sagen, daß auch das klinische Bild nicht mit der Höhe des COHb im Blute übereinstimmte.

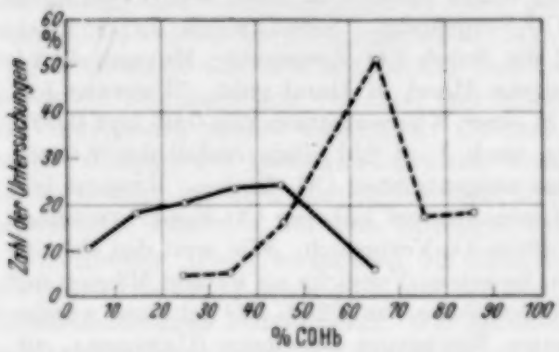


Abb. 1. Verteilung der COHb-Spiegel bei Personen, welche die akute CO-Vergiftung überlebten (———) und bei Personen, welche ihr unterlagen (– – – –)

Bei einer anderen Gruppe von 23 Personen, die einer akuten CO-Vergiftung unterlagen und bei denen wir den pathologisch-anatomischen Veränderungen der endokrinen Drüsen nachgingen, fanden wir im Gegenteil die COHb-Werte meistens in der Höhe von 60—70% (Abb. 1).

Fast alle Patienten (40 Personen), die die Vergiftung überlebten, kamen, indem sie Sauerstoff einatmeten, mit Höhensonne bestrahlt wurden, Mg-thiosulfat mit Glucose und Kreislaufstimulantien bekamen, innerhalb $^1/_2$ Std zum Bewußtsein. Nur zwei Personen waren etwa 24 Std bewußtlos. Bei der neurologischen Untersuchung unmittelbar nach der Aufnahme auf unsere Abteilung beschwerten sich fast alle Patienten über Kopfschmerzen, welche in der Regel nach 20% Mg-thiosulfatlösung i.v. sofort verschwanden. Objektiv fanden wir nur vereinzelt angedeutete Symptome extrapyramidaler und manchmal pyramidaler Störungen. Bis auf einige Ausnahmen verschwanden diese Symptome in einigen Tagen.

Bei interner Untersuchung wurden keine ernsten Komplikationen gefunden. Weder eine Herzstörung (Myokardschädigung) noch Lungenstörung (Ödem) konnten wir feststellen. Bei der Untersuchung der Leberteste (Thymoltrübungsreaktion, Hayemtest, Serumbilirubin, Takata-Ara-Reaktion) fanden wir keine pathologischen Abweichungen, was

im Einklang mit ŠERCLs Erkenntnissen steht. Bei akuten CO-Vergiftungen sahen wir keine Polyglobulie. Nur bei einigen schweren Fällen fanden wir in den ersten Tagen nach der Vergiftung eine höhere Leukocytenzahl, die nur ein Bild einer komplizierteren Reaktion des Organismus auf Belastung ist und schwer durch eine gezielte Schädigung der blutbildenden Organe durch CO erklärt werden kann. Auch die niedrige Zahl der Eosinophilen stimmte mit der Schwere der Vergiftung überein und bewies den Ernst der Intoxikation.

Endokrinologisch wiesen die Patienten im somatischen Bilde in den ersten Tagen nach der Vergiftung keine Veränderungen aus. Die Patienten fühlten sich auch subjektiv wohl. Bei der *Untersuchung der neuro-humoralen Regulationen* mit geeigneten Testen fanden wir aber Abweichungen von der normalen Reaktion. Die peripheren Eosinophilen zeigten in den ersten Tagen nach der Vergiftung niedrige Werte (in Fuchs-Rosenthal-Kammer nach der Dunkerschen Methode untersucht). Die Ausgangswerte wurden meistens am 3. Tag erreicht. Die schweren Vergiftungen wiesen stärker erniedrigte Werte auf, und bei einer sehr schweren Vergiftung fanden wir in den ersten 6 Tagen im peripheren Blutbilde keine Eosinophilen. Als die Eosinophilen eine normale konstante Höhe erreichten, führten wir bei 12 Personen den *Thornschen Test mit Adrenalin* (0,3 cm^3 1:1000) durch und fanden in 5 Fällen am 3. bis 5. Tag nach der Vergiftung pathologische Werte (41%). Normale Werte im Thornschen Test zeigten nur die leichteren Vergiftungen. Bei der Wiederholung des Thornschen Testes bei den Personen, die in der ersten Zeit nach der Vergiftung eine pathologische Reaktion auswiesen, fanden wir am 8. bis 14. Tag wieder normale Werte, mit Ausnahme eines Falles, der nach 8 Tagen wieder pathologisch reagierte. Bei der Durchführung des Thornschen Testes mit ACTH bei einem Patienten, der nach Adrenalin eine pathologische Reaktion am 4. Tag nach der Vergiftung aufwies, fanden wir diesen Test am 6. Tag pathologisch; am 11. Tag hatten schon beide Teste normale Werte. Bei den Kontrolluntersuchungen, die in einem Abstand von einem halben bis einem Jahr durchgeführt wurden, fanden wir in 45% des Untersuchungsgutes ($n = 20$) pathologische Werte. Eine Person wies dabei einigemal in kurzer Zeit nach der Vergiftung normale Reaktionen nach Adrenalin und erst 2 Monate später pathologische Werte auf.

Wir sind der Meinung, daß in den ersten Tagen der Abfall der peripheren Eosinophilen keine spezifische Reaktion auf CO ist, sondern nur einen kleinen Ausschnitt der Stressreaktion darstellt. Dergleichen sind die pathologischen Werte des Thornschen Testes auch bei normalen Ausgangswerten der Eosinophilen kurz nach der Vergiftung nur ein Bild der erschöpften Regulationsmechanismen in der Achse Großhirnrinde—Hypothalamus—Hypophyse—Nebenniere. *Erst nach einem halben bis*

einem Jahr gefundene pathologische Reaktionen des Thornschen Testes mit Adrenalin können auf länger anhaltende und auch schon organische Veränderungen, die allmählich entstanden und wahrscheinlich im Diencephalon lokalisiert sind, hinweisen.

Bei 3 Personen, die einen pathologischen Thornschen Test nach Adrenalin in den ersten Tagen nach der Vergiftung auswiesen, führten wir am 3. bis 8. Tag, den Walsh-Robinson-Kepler-Wasserversuch durch, und fanden ihn zweimal pathologisch.

Das Verfolgen des *Blutzuckerspiegels* und dessen Reaktion nach Glucose, Adrenalin und Insulin gab interessante Ergebnisse. In den ersten Tagen nach der Vergiftung sahen wir häufiger höhere Nüchtern-Blutzuckerwerte (bis 184 mg-%), die aber nach 3 bis 8 Tagen zu einem normalen Spiegel absanken. In 2 Fällen fanden wir in den ersten Tagen nach der Vergiftung Zucker im Harn. Die Blutzuckerkurven nach 40 g Glucose wiesen einen hepatalen Charakter auf. In 3 Fällen fanden wir nüchtern, nach einer halben, einer und zwei Stunden nach Verabreichung von Glucose folgende Blutzuckerwerte: V.A. (7. Tag nach der Vergiftung) 113, 207, 160, 139 mg-%; S.C. (6. Tag nach der Vergiftung) 129, 129, 213, 219 mg-%; S.B. (8. Tag nach der Vergiftung) 104, 198, 166, 160 mg-%.

Die glykämischen Kurven nach Insulin und Adrenalin waren beiderseitig flach.

In dem Fall 1 und 2 beschreiben wir in der Kasuistik den zeitlichen Ablauf der Veränderungen der neurohumoralen Regulationen unmittelbar nach der Vergiftung.

Nach 4 bis 18 Monaten nach der akuten Vergiftung (im Durchschnitt nach 9 Monaten) führten wir bei 22 Personen *Kontrolluntersuchungen* durch. Im Beschwerdenkomplex standen im Vordergrund schlechtes Konzentrierungsvermögen, Gedächtnisschwäche und häufig Kopfschmerzen. In 11 Fällen konnten wir leicht und mittelstark erhöhte *Axialphänomene* finden. Da diese Reflexe bei Personen nach dem 45. Lebensjahr mit einer beginnenden Arteriosklerose auch erhöht sein können, ist es möglich, nur dann diesen Befund als eine Folge der CO-Vergiftung zu deuten, wenn er bei jüngeren als 45jährigen gefunden wird. Bei dieser Auswahl konnten wir nur bei 2 Personen diese positiven Axialphänomene finden. Weiter stellten wir vegetative Dysfunktionen, insbesondere eine höhere Schweißabsonderung, Augenlider- und Händezittern fest.

Somatisch fanden wir zweimal eine nodöse Struma ohne Zeichen einer Hyperfunktion, die aber schon vor der Vergiftung existierten. Interessant waren aber die *Gewichtsschwankungen* nach der Vergiftung. Bei 5 Personen fanden wir eine Gewichtszunahme von 5—20 kg, die offenbar auf eine Störung des Metabolismus zurückzuführen ist. Bei einigen Personen kam es sogar zu einer Fettsucht diencephalen Charakters, wie wir weiter beschreiben werden (Fall 3). Bei anderen Patienten

kam es im Gegenteil zu einem Gewichtsverlust (von 10—20 kg), der wieder einer Störung des Metabolismus im entgegengesetzten Sinne zuzuschreiben ist, ohne daß die Funktion der Thyreoidea angegriffen wäre.

Bei 6 von 12 untersuchten Frauen kam es durchschnittlich 9 Monate nach der Vergiftung zu *Menstruationsstörungen*, die sich einmal als eine 14tägige ein halbes Jahr dauernde Verspätung der Menstruation äußerte; bei 3 Fällen kam es zu einer Verkürzung des Menstruationscyclus, und bei 2 Frauen kam es zur Menopause (bei einer von 49 und bei einer anderen von 54 Jahren — beide Frauen menstruierten bis zu der Vergiftung normal).

Am auffallendsten von den Laboratoriumstesten bei der Untersuchung (im Durchschnitt nach 9 Monaten) waren die pathologischen Ergebnisse des *Thornschen Testes mit Adrenalin*, der in 45% abweichend war.

Wie sich das CO auf die *innersekretorischen Drüsen* auswirkt, versuchten wir durch die Histologie der 23 Todesopfer dieser Vergiftung aufzuklären. Außer den endokrinen Drüsen untersuchten wir histologisch auch die Milz und Leber. Bei der histologischen Untersuchung der Milz konnten wir in allen Fällen eine starke Blutfüllung der Sinen und der Pulpa, die stellenweise mit einer Durchblutung und Verschwinden der Follikel an vielen Stellen einherging, feststellen. In der Leber sahen wir blutgefüllte dilatierte Capillaren mit stellenweise auftretenden Parenchymblutungen und periportal kleinzellige Infiltrate; in den Nebennieren ebenfalls dilatierte Capillaren und stellenweise Markblutungen; im Pankreas und der Schilddrüse fanden wir das gleiche Bild. Makroskopisch stand im Vordergrund ein venostatischer Milztumor.

Die Befunde des zentralen *Nervensystems* waren sehr arm, denn wir konnten makroskopisch hier keine Veränderungen finden und nur bei der histologischen Untersuchung sahen wir in wenigen Fällen eine leichte Dilatation der Capillaren, Zeichen eines Ödems und Degeneration der Ganglienzellen.

Kasuistik. 1. S. C., 51 Jahre alte Frau wurde bewußtlos mit akuter CO-Vergiftung in unsere Abteilung eingeliefert. COHb betrug bei der Aufnahme 70%. Ihre Gesichtsfarbe war dunkelrot, sie hatte Krämpfe der oberen Gliedmaßen. Den zweiten Tag war sie noch soporös und reagierte nur auf algische Anregungen und zeigte ein ausgeprägtes pyramidales und extrapyramidales Syndrom. Am 3. Tag kam die Patientin zu vollem Bewußtsein. Am 7. Tag verschwand die Hyperreflexie und die pyramidalen Erscheinungen, und es bestand nur ein leicht erhöhter extrapyramidaler Tonus. Weiter seien Laboratoriumsergebnisse einiger neurohumoraler regulativer Erscheinungen im zeitlichen Verlauf angegeben: Leukocyten am 1. Tag 15800 (im Differentialbild eine Linksverschiebung), am 6. Tag schon 6400. Absolute Zahl von Eosinophilen im peripheren Blut am 1. Tag 6 in 1 mm^3, am 2.—5. Tag 0 und am 7.—10. Tag 53—56 in 1 mm^3. Der Thornsche Test mit Adrenalin am 10. Tag normal. Der Nüchtern-Blutzuckerwert am 1. Tag 184 mg-%, am 2. Tag 135 mg-%, am 6. Tag 129 mg-%, am 13. Tag 108 mg-%. Glykosurie bestand nur am 1. Tag. Die glykämische Kurve nach Glucose war am 6. Tag: 129, 129, 213, 219 (nüchtern

nach $^1/_2$, 1, 2 Std), die glykämische Kurve nach Insulin am 13. Tag: 108, 70, 66, 66, 86, 96, 84 (nüchtern, 20, 30, 45, 60 90, 120 min). Neutrale 17-Ketosteroide am 3. Tag 7,3 mg in 24 Std. Saure äthanollabile Phosphatasen im Urin 122 B.E. (2 Jahre Menopause).

2. V. A. Die Patientin öffnete im Selbstmordversuch die Gashähne. Etwa nach 2 Std wurde sie bewußtlos gefunden. Bei der Aufnahme auf unsere Abteilung waren 25% COHb im Blut. Nach 20 min kam die Patientin zum Bewußtsein. Bei der neurologischen Untersuchung wurden schon am 3. Tag keine pathologischen Abweichungen gefunden. Laboratorische Untersuchungen: Absolute Zahl der Eosinophilen am 1. Tag 9, am 3. Tag 96 in 1 mm^3. Der Thornsche Test mit Adrenalin am 11. Tag normal. Glykämische Kurve nach Glucose am 7. Tag nach der Vergiftung 113, 217, 160, 139 mg-% (nüchtern, nach $^1/_2$, 1, 2 Std). Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten hatte die Patientin eine Gingivitis, Gewichtszunahme von 5 kg, regelmäßige Menses, den Thornschen Test nach Adrenalin normal.

3. Die Patientin B. J., 24 Jahre alt, wurde in unsere Abteilung bewußtlos mit einer akuten CO-Vergiftung eingeliefert. Die Patientin war 12 Std bewußtlos. Bei der Aufnahme fanden wir 58% COHb im Blut. In den ersten Tagen wurde bei der neurologischen Untersuchung das Bild eines frusten Pyramidensyndroms gefunden, dabei bestand eine 4 Tage dauernde Urinretention. In 3 Wochen regelte sich der neurologische Befund, es blieb nur eine Cystopyelitis. Die Leukocytenzahl bei der Aufnahme war 15000, in 10 Tagen 6600. Es ging um eine ziemlich schwere akute CO-Vergiftung mit langer Bewußtlosigkeit. Bei der Kontrolle nach 9 Monaten beschwerte sich die Patientin über eine starke Gewichtszunahme in der letzten Zeit, indem ihr Normalgewicht von 70 kg über eine Abnahme auf 60 kg während der Vergiftung in den letzten 5 Monaten auf 90 kg anstieg. Bei der neurologischen Kontrolle wies sie einen normalen Befund auf bis auf eine leichte Hyporeflexie mit einer $dx <$ sin-Asymmetrie der unteren Extremitäten. Somatisch stellte sie eine diencephale Fettsucht vor mit einem Fettpolster, das mehr am Rumpf und Mons pubis ausgeprägt war. Die Gliedmaßen waren magerer. Acrocyanosis. Wir sahen eine Rötung mit leichter Cyanose an den Händen, den lateralen Seiten der Schenkel mit einer rauhen Haut. Die vor der Vergiftung bestehende prämenstruelle Tension verschwand, wobei die Menstruation ohne früher bestehende Schmerzen und ohne Verspätung regelmäßig, aber mit einer Abnahme der Blutung abläuft. Früher bestand bei ihr Frigidität, nun kommt es immer zum Orgasmus (ein anderer Partner!). Das Röntgenbild der Sella turcica zeigte normale Verhältnisse. Der Thornsche Test nach Adrenalin: 78 (nüchtern), 317 (20 min), 112 (2 Std), 106 (4 Std) — wies eine paradoxe Reaktion auf. Das Blutbild war normal, neutrale 17-Ketosteroide: 7,8 mg-% (in 24 Std), saure ethanollabile Phosphatasen im Urin 327 B. J., der Walsch-Robinson-Kepler-Test normal, die glykämische Kurve nach Glucose 80, 124, 109, 87 (nüchtern, $^1/_2$, 1, 2 Std).

Die chronische Kohlenoxydvergiftung

Um auch die Wirkung einer langdauernden Exposition in durch CO verunreinigter Atmosphäre auszuwerten, untersuchten wir 29 durchschnittlich 39 Jahre alte Personen, die im Durchschnitt 8 Jahre in dieser Atmosphäre arbeiteten. Unter den Untersuchten war eine Gruppe von Arbeitern einer mechanischen Stahlschmiede mit Arbeitern, die Stahlröhren auf offenen Koksöfen formten und eine Gruppe von Angestellten einer Dieselmotorenreparaturwerkstätte der Eisenbahnen. Die Konzentration des CO in der Atmosphäre der Arbeitsplätze bewegte sich

zwischen 7,0 bis 55,0 μg CO im Liter Luft. Der Durchschnittswert war 19 μg/L. Alle Arbeiter waren internistisch, neurologisch, psychiatrisch und mit einigen Testen auf das neuro-humorale Regulationsvermögen untersucht (Berka, Kadlec, Novotný, Ševčik, Vyskočil). Der Blutspiegel (COHb) der Untersuchten betrug vor dem Beginn der Arbeit im Durchschnitt 2,4%. Nach 8stündiger Arbeit stieg der Blutspiegel im Durchschnitt auf 5,5% (1,2—14,5%) an. Von den subjektiven Beschwerden standen im Vordergrund Kopfschmerzen vasodilatorischen Charakters, Schwindel und eine allgemeine Abspannung mit erhöhter Ermüdbarkeit. Bei der objektiven neurologischen Untersuchung wurden in der Auslese der jüngeren (nicht über 45 Jahre) nur in einem Fall ausgeprägte axiale Phänomene festgestellt. Von den vegetativen Störungen fiel am häufigsten Acrohyperhydrosis besonders der Füße, die öfter von Acrogelidität begleitet wurde, auf.

Die interne Untersuchung zeigte insgesamt keine pathologischen Befunde. Nur bei 15,6% der Untersuchten fanden wir eine leichte *Polyglobulie* (5 Mill. bis 5,39 Mill.), was verhältnismäßig einen geringen Prozentsatz darstellt und mit den Befunden der skandinavischen Autoren übereinstimmt. Symanski fand eine Erhöhung der roten Blutkörperchen über 5 Mill. in seinem Krankengut bei 26% der wegen chronischer CO-Exposition Untersuchten. Die Polyglobulie, die durch langdauernde CO-Exposition entsteht, ist nicht ein Zeichen einer Markreizung, sondern stellt einen viel komplizierteren regulativen Mechanismus, der eigentlich die Intoxikation teilweise bekämpft, vor. Rejsek läßt die Möglichkeit eines zentralen Reizes, der zu dieser Polyglobulie führt, zu. Uns fiel auf, daß diese Polyglobulie bei unseren Untersuchten mit Fettleibigkeit zusammenhängt (bei 40% Personen mit Polyglobulie fanden wir gleichzeitig eine Fettleibigkeit). Diese Koinzidenz konnten wir auch in den tabellarischen Angaben Symanskis finden (bei 50% der Untersuchten mit Polyglobulie war gleichzeitig Übergewichtigkeit zu beobachten). Symanski sagt, daß die Pykniker CO besser vertragen. Auch wir fanden bei den fettleibigen mit Polyglobulie keine objektiven Befunde, die auf eine CO-Schädigung hinweisen könnten. Es handelt sich hier offenbar um regulative Akklimatisationsvorgänge, wie wir schon oben erwähnt haben, die eine diencephalopituitare Schädigung cushingoiden Charakters andeuten. Gorbatow und Noro zeigten eine Erhöhung der Toleranz bei Tieren, die gleichzeitig sich mit einer Polycythämie einstellte. Diese klang nach Unterbrechung der Exposition ab, die Polycythämie jedoch hielt weiter an. Bei lang fortgeführten Versuchen (2 Monate) verminderte sich die Polycythämie, indem aber die CO-Toleranz offenbar anstieg. Die Verfasser schließen aus diesen Versuchen gleichfalls, daß es zu der Adaptationspolyglobulie nur sekundär kommt, wobei die Grundgeschehnisse und Faktoren zur Zeit noch unbekannt bleiben.

Bei der somatischen Untersuchung der chronisch CO-exponierten Arbeiter fanden wir in 11 Fällen (38%) eine leichte diffuse Struma. Dieser Befund überschreitet nur wenig die Durchschnittsbefunde in unserer Gegend. Keiner dieser Fälle wies eine Überfunktion auf. Eher fanden wir bei 7 (24%) in der Peripherie leichte Symptome einer thyreoidalen Hypofunktion. Weiter fanden wir bei der Untersuchung in 14% schlaffes subcutanes Gewebe und schlaffe Muskulatur, in 45% Verringerung des gesamten und Achselhaarwuchses, in 14% kleinere Hoden. In 17% klagten die Untersuchten über verringerte Potenz (Coitus einmal in 14 Tagen und weniger).

Mit den Laboratoriumstesten gingen wir der Achse *Großhirnrinde—Diencephalon—Hypophyse—Nebenniere* nach und verfolgten auch einige Fraktionen der Nebennierenhormone.

Der *Blutzuckerspiegel* war bei den nüchternen Patienten in 41% höher als 100 mg-% (100—144), was auf eine Reizung des Zwischenhirnes durch CO hinweist. Dies können wir aber ausgeprägter bei akuten Vergiftungen sehen. Glykosurie sahen wir aber bei diesen chronisch exponierten Arbeitern nicht. Die glykämischen Kurven nach Adrenalin wiesen bei 37% der Untersuchten einen flachen Ablauf auf, wobei es nach 0,3 mg Adrenalin zu geringerem Anstieg des Blutzuckers als um 25% des Ausgangswertes kam. Diese geringe Reaktivität kann auf eine vegetative Störung, die wir wieder in das Diencephalon lokalisieren, hindeuten. Flache glykämische Kurven nach Adrenalin könnten aber auch auf eine Leberschädigung hinweisen, die wir aber nie klinisch und laboratoriumsmäßig nachweisen konnten.

Überraschend waren die *Ergebnisse des Thornschen Testes* bei diesen Vergiftungsfällen. In 59% fanden wir pathologische Reaktion, indem es nach 0,3 mg Adrenalin, subcutan verabreicht, nicht zum Absinken der peripheren Eosinophilen unter 50% der Ausgangswerte kam. In der Gruppe der in höheren Konzentrationen Exponierten war dieser Test sogar bei 77% positiv. Bei 4 dieser Fälle wiederholten wir diesen Test mit ACTH und konnten bei 3 eine normale Reaktion erreichen. Wie es aus vielen Arbeiten, die sich mit dem Thornschen Test befassen, bekannt ist, liegt sein Prinzip auf den Korrelationen der Achse Hirnrinde—Diencephalon—Hypophyse—Nebenniere. Auch hier müssen wir im Einklang mit pathologisch-anatomischen Befunden bei chronischen CO-Vergiftungen und den Ergebnissen der Teste nach ACTH den Grund der pathologischen Reaktion auf Adrenalin im Thornschen Teste in einer diencephalo-pituitaren Läsion sehen. Die Häufigkeit dieser pathologischen Befunde nach Adrenalin ist groß. Bei einer langjährigen Praxis, die sich auf ein großes Patientengut der endokrinologischen Abteilung bezieht, sahen wir nur selten bei den normalen Personen eine abnorme Reaktion nach Adrenalin im Thornschen Teste.

Über die Sekretion der Glucocorticoide und der Mineralocorticoide der *Nebennieren* informierten wir uns annähernd durch den Walsh-Robinson-Keplerschen Wasserversuch. Bei unserem Untersuchungsgut wies er in 27% pathologische Resultate auf.

Durch die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Harn verfolgten wir die Sekretion der Nebennieren in der Ausscheidung der N-Hormone. Wir sind uns dabei aber bewußt, daß die neutralen 17-Ketosteroide nicht nur die androgenen Stoffe der Nebennieren, sondern auch das Testosteron der Hoden, Metabolite der 11-Oxysteroide und des Progesterons darstellen und auch ihre Ausscheidung durch die Leberfunktionsveränderungen beeinflußt werden können. Bei den Männern unserer Gruppe im Durchschnittsalter von 39 Jahren kamen wir zu einer durchschnittlichen Ausscheidung von 12,4 mg neutraler 17-Ketosteroide in 24 Std. Bei einer Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren fanden wir mit unserer Methode eine Ausscheidung von 14,0 mg in 24 Std. In bezug auf den Altersunterschied können wir diese Gruppen nicht gut statistisch vergleichen, doch müssen wir die Ausscheidung der 17-Ketosteroide bei chronisch CO-Exponierten als niedrig bezeichnen, denn bei unserer Gruppe der im Durchschnitt 39jährigen müßten wir um 4,5 mg höhere Werte erwarten.

Eine gewisse Orientierung über die Funktion der Nebennieren und Keimdrüsen gibt uns die Bestimmung der saueren ethanollabilen Phosphatasen im Harn. Wir fanden im Durchschnitt 1140 Bodanski-Einheiten, was eine normale Ausscheidung in 24 Std bedeutet.

Hand in Hand mit dem CO-Risiko geht auch oft eine *Exposition in hoher Temperatur*, die auch die neurohumorale Regulation beeinflussen kann. 13 unserer CO-Exponierten arbeiteten gleichzeitig auch in einer ziemlich hohen Raumtemperatur (Vorwärmeöfen), die übrigen 16 nur in einer durch CO gefährdeten Atmosphäre. Zum Vergleich untersuchten wir eine Gruppe von Personen, die nur hoher Temperatur ohne CO-Gefährdung ausgesetzt war (19 Ringziegelofenarbeiter), und konnten so, was nicht uninteressant ist, endokrine Schäden, die durch CO und durch Arbeit in hoher Temperatur verursacht sind, nachweisen (Tabelle 1).

Dieser Vergleich zeigt eine stärkere Aggression des CO auf die neurohumoralen Regulationen als die Hitzearbeit. Die Gruppe der nur mit CO gefährdeten mit durchschnittlicher Beschäftigungsdauer von 7 Jahren hatte eine gleiche Beeinträchtigung der endokrinen Funktionen als die Gruppe der Hitzearbeiter nach 20jähriger Beschäftigungsdauer. Dabei fanden wir bei den in CO exponierten Arbeitern eine doppelte Anzahl positiver Thornscher Teste als bei den Hitzearbeitern. Die Gruppe mit gleichzeitiger Hitze- und CO-Exposition war am meisten geschädigt, obwohl sie nur eine 9jährige Beschäftigungsdauer hatte. Sie wies in 77% pathologische Reaktionen im Thornschen Test aus, zeigte in 58% flache

Tabelle 1. *Übersichtstabelle endokrinologischer Untersuchung von chronisch CO-Exponierten*

Arbeitsstelle	CO-Exposition ohne hohe Temperaturen (Röhrerei)	CO-Exposition und Einfluß hoher Temperaturen (Presse)	Insgesamt an Arbeitsstellen mit CO-Exposition	Nur unter hohen Temperaturen
Zahl der Untersuchten . .	16	13	29	19
Alter (Am).	38	41	39	46
Exposition in Jahren (Am).	7	9	8	19
Schilddrüsenvergrößerung .	8 (50%)	3 (23%)	11 (38%)	4 (21%)
Abgeschwächter Muskel- und Subcutantonus . . .	2 (12%)	2 (15%)	4 (14%)	6 (31%)
Spärliche Allgemein- und Axillarbehaarung	4 (25%)	9 (69%)	13 (45%)	4 (21%)
Herabgesetzte Potenz . . .	2 (12%)	3 (23%)	5 (17%)	
Thornscher Test mit Adrenalin path.	7 (44%)	10 (77%)	17 (59%)	5 (26%)
Nüchternblutzuckerspiegel (höher als 100 mg-%) . .	7 (47%)	4 (31%)	11 (41%)	4 (21%)
Glykämische Kurve nach Adrenalin abgeflacht . .	3 (20%)	7 (58%)	10 (37%)	8 (42%)
Walsh-Robinson-Kepler Wasserversuch path. . .	3 (23%)	4 (31%)	7 (27%)	4 (21%)
Neutrale 17-Ketosteroide im Harn in mg/24 Std (Am)	13,2	11,4	12,4	10,0
Saure äthanollabile Phosphatasen im Harn (B.E.)	1400	815	1140	830

glykämische Kurven und in 31% pathologische W-R-K-Wasserversuche. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide war in 24 Std nur 11,4 mg (41 Jahre Durchschnittsalter), sowie auch nur 815 B.E. äthanollabiler Phosphatasen.

Beim Vergleich dieser 3 Gruppen konnten wir feststellen, daß das CO eher eine Erhöhung des Nüchternblutzuckerspiegels bewirkt, während hohe Temperaturen eher eine Abflachung der glykämischen Kurve nach Adrenalin zur Folge haben. Dieser verschieden starke Einfluß des CO und hoher Temperaturen auf den Kohlenhydratmetabolismus wirkt sich möglicherweise auch in der verschiedenen *Alkoholunverträglichkeit* bei Personen aus, welche diesen beiden Faktoren ausgesetzt sind. Bei chronischen CO-Intoxikationen kommt es — Literaturangaben zufolge (Salén, zit. Petry) — zu Alkoholunverträglichkeit und zu verhältnismäßig hohem Alkoholgehalt im Blute, während bei Arbeit in hoher Temperatur der Alkoholblutspiegel nach Verabreichung verhältnismäßig niedrig ist, jedoch lange bestehenbleibt (Zelený). Bei somatischer Untersuchung fanden wir im CO-Milieu wiederum mehr leichte Schilddrüsenhypertrophien ohne Funktionsstörung (50%), im Milieu mit hohen Temperaturen wiederum häufiger herabgesetzten Subcutan- und Muskeltonus und spärlichere Allgemein- und Achselbehaarung. Aus dem Vergleichen geht hervor, daß hohe Temperaturen eher die Funktion der

peripheren innersekretorischen Drüsen direkt beeinflussen, während das CO auf die Peripherie hauptsächlich über das ZNS wirkt. Schließt sich zu CO noch die Wirkung hoher Temperaturen an, führt dies zu schwerer Schädigung, wie wir im klinischen Bilde sahen. Dies hat auch KORENEVSKAJA im Tierexperiment bestätigt.

Beim Vergleich endokrinologischer Untersuchung bei Arbeitern im CO-Milieu mit ähnlichen Untersuchungen bei anderen schweren Erkrankungen (Lungensilikosen) können wir auch feststellen, daß die CO-Exponierten in neurohumoraler Hinsicht stärker geschädigt sind (VYSKOČIL).

Kasuistik. 1. C. J., 54 Jahre, arbeitete 35 Jahre als Schmied bei offenen Koksöfen. Gegenwärtig leidet er an Schlaflosigkeit, Schwindel und häufigen Kopfschmerzen. Bei der Untersuchung weint er. Neurologisch wurde ein neurasthenisches Syndrom festgestellt. Bei endokrinologischer Untersuchung wurden nodöse Struma ohne Pulsation, Geräusche und Wirbel festgestellt, Retraktion der Oberlieder, Graefe positiv. Die Achselbehaarung ist sehr spärlich, die Allgemeinbehaarung ebenfalls schwach, die Kopfbehaarung perückenförmig. Hoden: links sehr klein, weich; rechts normal, härter. Potenz: kein Coitus seit einem Jahre. Laborbefunde: Blutbild normal. Thornscher Test nach Adrenalin pathologisch. W-R-K-Wasserversuch pathologisch. Thornscher Test nach ACTH normal. Glykämische Kurve nach Adrenalin 129, 150, 153, 126 (nüchtern, $^1/_2$, 1, 2 Std nach Injektion). Neutrale 17-Ketosteroide im Harn 7,8 mg/24 Std. Äthanollabile Phosphatasen im Harn 1563 B.E. Cholesterol im Serum 201,4 mg-%. Die endokrinologische Untersuchung weist auf diencephalopituitäre Störung hin. Hypofunktion der peripheren endokrinen Drüsen (Hypothyreose, Insuffizienz der Nebennieren und Gonaden).

2. S. B., 33 Jahre, arbeitete 2 Jahre lang beim Gasbügeln in hoher CO-Konzentration. Die Arbeit mußte wegen schwerer Schädigung der Blutbildung (Purpura thrombopenica, Panmyelophthisis) unterbrochen werden. Diese entstand als Folge von CO-Exposition, denn gleichzeitig erkrankten an gleicher aber leichterer Blutbildungsstörung noch zwei weitere Mitarbeiterinnen. Zwei Jahre nach Arbeitsunterbrechung konnten wir bei den betreffenden Kranken pyramidale und extrapyramidale Störung in fruster Form feststellen. Bei endokrinologischer Untersuchung fanden wir, daß bei der Kranken nach der CO-Intoxikation ein halbes Jahr die Menstruation aussetzte, dann wieder regelmäßig wurde, aber abgeschwächt und nur einen Tag dauerte. Gegenwärtig besteht prämenstruale Tension, welche 7—10 Tage dauert, und durch Kreuz- und Kopfschmerzen und Druck in der Brustgegend charakterisiert ist. Schmerzen bei der Menstruation bestehen nicht. Bei der chronischen Intoxikation kam es auch zu Frigidität und zum Verlust des Orgasmus. Die Patientin hat ausgesprochen trockene, pastöse, kalte, gelbliche und derbere Haut, die Augenbrauen sind lateral spärlich, fein und abstehend. Die Patientin nimmt bei gleicher Calorienzufuhr ständig an Gewicht zu. Laborbefunde: Blutbild normal. Serumcholesterol 250 mg-%. Thornscher Test nach Adrenalin normal. W-R-K-Test normal. Glykämische Kurve nach Glucose 100, 162, 147, 120 (nüchtern, $^1/_2$, 1, 2 Std). Neutrale 17-Ketosteroide im Harn 12,8 mg/24 Std. Äthanollabile saure Phosphatasen im Harn 270 B.E. in 24 Std. Beide Störungen (Hypothyreose und Gonadenstörung; der Ovulationscyclus ging wahrscheinlich in einen Anovulationscyclus mit nachfolgendem relativen hyperfollikulären Syndrom, welches durch typische prämenstruale Tension charakterisiert ist, über) können nebeneinander einhergehen, entweder als Ausdruck einer diencephalo-pituitären Schädigung, oder die fruste Hypothyreose hat als Symptom auch Ovulationsstörung.

Schlußfolgerung

Wie aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen hervorgeht, kommt es sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen CO-Vergiftung zu einer Reihe von Veränderungen der neurohumoralen Regulation, welche teils der Hypoxie, teils der spezifischen Wirkung des CO zuzuschreiben sind.

Durch Laboruntersuchungen konnten wir eine Reihe von Funktionsstörungen der peripheren endokrinen Drüsen feststellen, dennoch glauben wir, wie aus den Resultaten mancher Testproben ersichtlich ist, daß am meisten das ZNS befallen ist, welches die Funktion der endokrinen Drüsen regelt.

So gelangt es bei der akuten CO-Vergiftung zu ähnlichen Reaktionen im Organismus wie bei anderen Belastungsreaktionen. Für diese Übereinstimmung sprechen besonders die Erhöhung der Gesamtleukocytenzahl, die Verminderung der Eosinophilen, der pathologische Thornsche Test, die Glykämie und Glykosurie in den Anfangsstadien der Vergiftung. Es scheint, daß nur die Veränderungen der Blutzuckerregulation intensiver sind. Mit Rücksicht darauf, daß bei Personen, bei welchen die Zahl der Kreislaufeosinophilen nach Adrenalin nur wenig, nach ACTH jedoch genügend herabsank, nehmen wir an, daß das ZNS für die Veränderungen am meisten verantwortlich ist. Die Mehrzahl dieser Veränderungen geht in den meisten Fällen binnen einer Woche zurück. Beachtenswert ist, daß wir bei Kontrolluntersuchung nach einigen Monaten Veränderungen fanden, welche für Progression des pathologischen Prozesses im ZNS sprechen. Es hat den Anschein, daß diese bereits durch Organstörungen verursacht sind. So fanden wir bei 45% unserer CO-Vergifteten 9 Monate nach der Intoxikation pathologische Werte beim Thornschen Test, darunter bei einigen Personen, bei welchen unmittelbar nach der Vergiftung Normalwerte gefunden wurden. Auch die langwährenden Stoffwechselstörungen, welche sich durch Gewichtszu- bzw. -abnahme äußerten, sprechen keineswegs für bloße Funktionsstörungen im ZNS. Diese Befunde stimmen mit dem pathologisch-anatomischen Bilde überein.

Auch langfristige CO-Exposition bewirkt eine Reihe neurohumoraler Regulationsstörungen, welche sich erst durch eine Anzahl feiner Testmethoden enthüllen lassen. Auch bei der chronischen CO-Vergiftung konnten wir feststellen, daß die schädigende Noxe in erster Linie das ZNS angreift und — wie es scheint — in diencephalopituitärer Verbindung. Veränderungen dieser übergeordneten Organe können Funktionsstörungen der peripheren endokrinen Drüsen, besonders Schilddrüsen-, Gonaden- und Nebennierenhypofunktion zur Folge haben. Als *wertvollste Probe zum Nachweis dieser Störungen erwies sich der Thornsche Test mit Adrenalin*, welcher, trotz aller gegen ihn erhobenen Einwände, bei

sorgfältiger Durchführung in Zukunft eine der wertvollsten Untersuchungsmethoden bei der chronischen CO-Vergiftung darstellen wird.

Zusammenfassung

Bei 40 Personen mit akuter CO-Vergiftung wurde die neurohumorale Regulation geprüft. In den ersten Tagen nach der Vergiftung kam es bei ihnen zu ähnlichen Reaktionen wie nach anderen Stressen — zum Anstieg der Gesamtleukocytenzahl, zum Absinken der Eosinophilen, zu pathologischen Werten des Thornschen Testes nach Adrenalin, zum Anstieg des Blutzuckerspiegels, Glykosurie, hepataler Form der glykämischen Kurve nach Glucoseverabreichung und zu pathologischen Werten des Walsh-Robinson-Keplerschen Wasserversuches. Die Mehrzahl dieser Veränderungen, sowie auch die pathologischen Werte des Thornschen Adrenalintestes gingen im Verlaufe von 2 Wochen zurück. Später kam es bei manchen Personen nach und nach wahrscheinlich auch zu organischen Veränderungen des ZNS. Bei Kontrolluntersuchungen der Kranken nach durchschnittlich 9 Monaten konnten wir höheren Gewichtsanstieg (Fettleibigkeit) bzw. Verlust, Menstruationsstörungen und bei 45% der Betroffenen pathologische Werte des Thornschen Testes mit Adrenalin feststellen. Bei 23 an CO-Vergiftung Verstorbenen fanden wir bei der Sektion Blutüberfüllung der Nebennieren, des Pankreas, der Leber und besonders der Milz.

Bei der Prüfung der chronischen CO-Wirkung auf die Gesundheit von 29 Personen im Durchschnittsalter von 39 Jahren, welche durchschnittlich 8 Jahre lang in CO-Atmosphäre arbeiteten, fanden wir in 38% Schilddrüsenvergrößerung ohne periphere Hyperfunktion, in 45% spärliche Allgemein- und Achselbehaarung, in 17% Potenzverminderung, in 59% pathologischen Thornschen Test nach Adrenalin, in 41% Nüchternblutzuckerwerte über 100 mg-%, in 37% abgeflachte glykämische Kurve nach Adrenalin, in 27% pathologischen W-R-K-Wasserversuch, Ausscheidung der neutralen 17-Ketosteroide durchschnittlich 12,4 mg/24 Std und der äthanollabilen sauren Phosphatasen im Harn im Durchschnitt 1140 B.E. Zum Vergleich wurden 19 Personen, welche nur bei hoher Temperatur arbeiteten, endokrinologisch untersucht, und es wurde festgestellt, daß hohe Temperaturen eher Erschöpfung der peripheren endokrinen Drüsen, besonders der Nebennieren bewirken, während das CO bei chronischer Einwirkung die Peripherie hauptsächlich über das ZNS beeinflußt.

Literatur

Almgren, S.: Carbon monoxide poisoning and thyreotoxicosis. Acta med. scand. (Stockh.) **141**, 1 (1951). — Baader, E. W.: Kohlenoxydbasedow. Arch. Gewerbepath. **7**, 227 (1936). — Barthe et Paris: L'atteinte du systéme neuro-végétativ dans l'intoxication chronique professionelle par l'oxyde de carbone

dysthyroidies oxycarbonées. Presse méd. **1949**, 216. — Berka, I., K. Kadlec, S. Novotný, M. Ševčik, u. J. Vyskočil: Chronic carbon monoxide poisoning (Engl. summary). Pracovní lékarství **8**, 124 (1956). — Dlho[illegible], J.: Über präventive Maßnahmen bei der Bekämpfung der Sterilität (deutsche Zusammenfassung). Bratislav. lék. Listy **34**, 640 (1954). — Gorbatov u. Noro: On acclimatisation in connection with acute carbon monoxide poisonings. Acta physiol. scand. (Stockh.) **15**, 77 (1948). — Korenevskaja, E. I.: K voprusu o vlijanii vysokoj temperatury vozducha na toksičeskoe dějstvie okisi ugleroda. Gig. i San. **1955**, Nr 9, 19. — Koza, J.: Otrava kysličníkem uhelnatým a nové použití záření v její therapii. Bratislav. lék. Listy **11**, 16 (1929). — Lilienthal, I. J.: Carbonmonoxide. J. of Pharmacol. **99**, 324 (1950). — Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart 1951. — Petry, H.: Die chronische Kohlenoxydvergiftung. Arbeitsmed. **1953**, H. 29. — Rejsek, K., M. Rejsková u. J. Srbová: Chronické otravy kysličníkem uhelnatým u šoférů vozů na generátorový plyn. Čas. lék. česk. **84**, 532 (1945). — Schmelzer, F. J.: Zunahme der chromaffinen Substanz der Nebenniere bei chronischer Kohlenoxydvergiftung. Arch. f. Hyg. **115**, 1 (1935). — Šercl, M.: Troubles nerveux dans l'intoxication oxycarbonée (Conclusions trancaises). Praha 1947). — Symanski: Neuere Erkenntnisse über die akute und chronische Kohlenoxydvergiftung. Arbeitsmed. **1936**, H. 5. — Vyskočil, J.: Endocrine functions in silicotics. Lék. listy **8**, 572 (1953). — Arch. of Industr. Hyg. **9**, 402 (1954). — Zelený, A.: In Handschrift.

MUDr. Jiří Vyskočil, Klinika chorob z povolání, Brno, Pekařská 53. Tschechoslowakei.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 473—486 (1957)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. W. Knipping)
und der Inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien, Moers/Niederrhein
(Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. G. Worth)

Zur Frage von Bronchialspasmen bei Silikose, Emphysem und chronischer Bronchitis und deren Beeinflussung durch Aerosolinhalation

Von

G. Worth, H. Valentin, L. Gasthaus und H. Hoffmann

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. Dezember 1956)

Einleitung

Bei der Diskussion über den Einfluß der Staubinhalation auf das bronchopulmonale System sind die vielgenannten Begriffe Bronchospasmus, „Pneumokonstriktion" und die Gegenreaktionen durch entsprechende Pharmaka noch umstritten. Die Schwierigkeiten sind im wesentlichen darin zu suchen, daß die genannten patho-physiologischen Vorstellungen häufig nicht genügend klar definiert sind und sowohl die klinische Symptomatik als auch funktionsanalytische Ergebnisse unterschiedlich interpretiert werden. Wie oft ist z. B. von einer sog. spastischen Bronchitis die Rede, ohne daß der zugrunde liegende objektive klinische Befund den kritischen Beobachter immer zufriedenstellen könnte. Wir fragen uns daher, welche spirographischen Kriterien für die Annahme von Broncho- oder „Pneumokonstriktion" gefordert werden müssen.

Bei Eintritt einer *Bronchokonstriktion* (vgl. schematische Darstellung in Abb. 1) sind in erster Linie eine Verlängerung des Atemstoßes und eine Verkleinerung des Atemgrenzwertes zu erwarten. Umgekehrt müßten diese Einschränkungen durch Einwirkung von bronchodilatatorisch wirkenden Pharmaka wieder aufgehoben werden.

Bei der sog. „*Pneumokonstriktion*" wäre charakteristischerweise mit einer exspiratorischen Verschiebung der Atemmittellage, einer Verkleinerung der Vitalkapazität, des Atemgrenzwertes und mit einer Abnahme des Residualvolumens zu rechnen. Demgegenüber müßte eine „*Pneumodilatation*" mit gegenteiligen Auswirkungen einhergehen.

Andere Größen wie z. B. die Atemfrequenz, das Atemvolumen, der physiologische Totraum, die O_2-Aufnahme oder das air trapping-Phänomen und die Zunahme des CO_2-Partialdruckes in der ausgeatmeten Luft scheinen uns in diesem Zusammenhang von nachgeordneter Bedeutung zu sein.

Diese einleitende Erörterung möchten wir vorausschicken, um die funktionsdiagnostischen Möglichkeiten in der aufgeworfenen Fragestellung noch einmal zu umreißen.

Bei der Behandlung von chronischen Krankheiten des bronchopulmonalen Systems wird heute die Aerosoltherapie sowohl zur Bekämpfung der Infektion als auch zur Verbesserung der Bronchodynamik vielfach verwandt. Was die letztere angeht, so mangelt es aber häufig an genügend gesicherten Kenntnissen über den tatsächlich vorliegenden pathophysiologischen Zustand im Respirationstrakt einerseits und über den

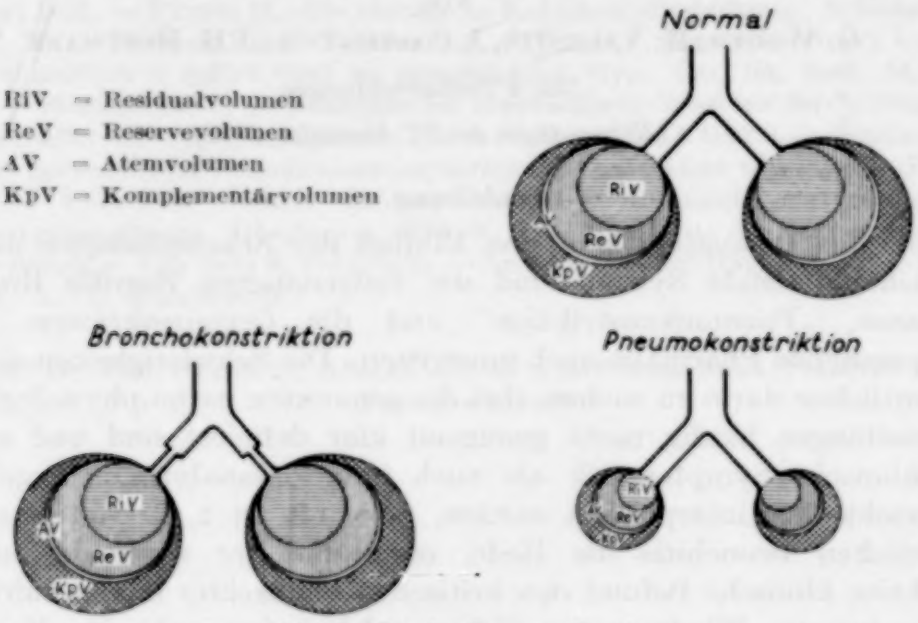


Abb. 1. (Beschreibung s. Text)

wirklich erreichten therapeutischen Effekt andererseits. Dennoch läßt sich an den Erfolgen wirksamer Aerosole in einigen klassischen Beispielen, z. B. Aludrin-Inhalation bei Asthma bronchiale auf der Basis spastischer Bronchialreaktionen, nicht zweifeln, wenn auch bei der Inhalationstherapie die Möglichkeiten ihrer exakten Dosierung technisch noch beschränkt und der Hauptangriffspunkt der Inhalate im Atemtrakt (bzw. in der Mundhöhle), ihre Verteilung und lokale Resorption recht unübersichtlich sind.

Auf viele Faktoren, die die Aerosolbehandlung so kompliziert gestalten, wie unter anderem Definition des Zerstäubungsgrades, der Nebeldichte und Nebelmenge, die variablen Atemgrößen und der unterschiedliche Atemtypus von Mensch zu Mensch, die unterschiedliche Resorptionskraft der einzelnen Bereiche des Atemtraktes, die Verluste durch Resorption im Digestionstrakt und durch Exhalation, sei nur kurz hingewiesen. Da alle diese Faktoren als Ganzes kaum exakt meßbar sind, müssen wir uns von vornherein damit zufriedengeben, daß die Aufnahme

eines inhalierten Medikamentes wahrscheinlich den individuellen atemphysiologischen Verhältnissen angepaßt ist, so daß die quantitative Erfassung der im Atemtrakt zur Wirkung gelangenden Aerosole noch erhebliche Schwierigkeiten bereitet.

In der vorliegenden Arbeit haben wir versucht, unmittelbar vor, während und nach einer *kurzzeitigen* Aerosolinhalation von bronchokonstriktorischen und bronchodilatatorischen Pharmaka die Atmung und einige Funktionsgrößen des respiratorischen Systems bei verschiedenen Krankheitszuständen zu registrieren.

Bereits im Jahre 1932 prüften KNIPPING und MONCRIEFF die bronchopulmonale Funktion nach parenteraler Verabreichung eines bronchoaktiven Pharmakons. Sie kontrollierten spirographisch den Ventilationsäquivalentwert für Sauerstoff bei Asthma-Patienten und den Einfluß der Inhalation von in Glycerin „atomisiertem" Adrenalin bzw. der subcutanen Injektion von reiner Adrenalinlösung auf diese Größe. — Seit 1936 propagierten ROSSIER und Mitarbeiter den Adrenalin-Test zur Erfassung spastischer Bronchialreaktionen. — Späterhin wurden die Untersuchungen im französischen Sprachgebiet durch TIFFENEAU und Mitarbeiter sowie DAUTREBANDE und Mitarbeiter fortgesetzt und erweitert. Diese Autoren sind der Ansicht, daß die Tests mittels bronchokonstriktorischer und bronchodilatatorischer Aerosole über die Bronchialfunktion diagnostische Erkenntnisse von fundamentalem Wert speziell bei Asthmatikern und staubgefährdeten Personen vermitteln können. — In den Jahren 1951/52 prüften BOLT und BÖNING die Labilität der Bronchomotoren und objektivierten an Hand des Atemzeitquotienten die chemotherapeutische Beeinflussung in der Klinik. Sie gaben Aludrin mit Hilfe eines Handsprays unbeobachtet von den Probanden in den zuführenden Schlauch eines Spirographen. Der Anteil der pulmonal Labilen betrug in einem größeren Untersuchungsgut 8%. — BONELLI hat 1952/53 eine Methode ausgearbeitet, die man vielleicht als „inhalographische Methode" bezeichnen kann. Diese Technik gestattet, gleichzeitig während der ganzen Inhalation das Volumen des inhalierten Aerosols, die qualitativen und quantitativen Veränderungen der Atemfunktion und endlich die Leistung des Aerosolgenerators zu kontrollieren. Methodisch handelt es sich hierbei um ein halb offenes spirographisches System mit Spirometerglocke, Registriervorrichtung, Mundstück und Ein- sowie Ausatmungsventil. Ergänzend ist ein Apparat zur fakultativen Aerosolerzeugung durch ein elektromagnetisch gesteuertes Prinzip angeschlossen. Registriert wird die Einatmung des Aerosols aus der Spirometerglocke vertikal. Dann füllt der Patient selbständig durch Knopfdruck während einer willkürlichen Apnoe die Glocke wieder mit der gleichen Aerosolmenge auf, was ebenfalls auf dem Kymogramm fixiert wird. Hiernach folgt die Exspiration, welche horizontal registriert wird. Nachteilig ist die notwendige künstlich unterbrochene Atmung, von Vorteil die Ermittlung der inhalierten Aerosolmenge. — ZORN und SCHMIDT (1952/53) berichten über Untersuchungen der Lungenfunktion während der Inhalation von Aerosolen. Sie verwendeten den Knippingschen Ergospirographen Typ 180, den sie durch den Drägerschen Aerosol-Inhalator Typ P 5 ergänzten. Das Balancegefäß mit 16 Liter Inhalt wird hierbei nicht zur Umschaltung von Luft- auf Sauerstoffatmung benutzt, sondern zur einmaligen, vom Patienten unbemerkten Gabe von 16 Liter Aerosol bei fortlaufender spirographischer Registrierung. Die Durchschnittsergebnisse bei 42 Bronchitiskranken mit der Aerosol-Inhalation verschiedener Medikamente wurden wiedergegeben.

Im Jahre 1954 wurde dann ein sog. Aerosol-Spirograph von DARGATZ entwickelt und an verschiedenen Kliniken benutzt. Er beruht im Prinzip auf dem

Grundumsatzgerät mit geschlossenem Kreislauf und ist ergänzt durch ein Aerosol-Spirometer von 18 Liter Inhalt, Atemventile und einen Umschalthahn. Durch letzteren wird die Umschaltung auf das Aerosol-Spirometer ermöglicht. Während dieser Untersuchung wird das geschlossene Kreislaufsystem in ein halb offenes umgewandelt, welches nicht mehr die Sauerstoffaufnahme und die Verschiebung der Atemruhelage zu kontrollieren gestattet.

Eigene Methodik

Seit ungefähr einem Jahr bemühen wir uns um die Zusammenstellung eines Gerätes, welches *die fortlaufende Registrierung der Ruhe- bzw. Arbeitsatmung, der*

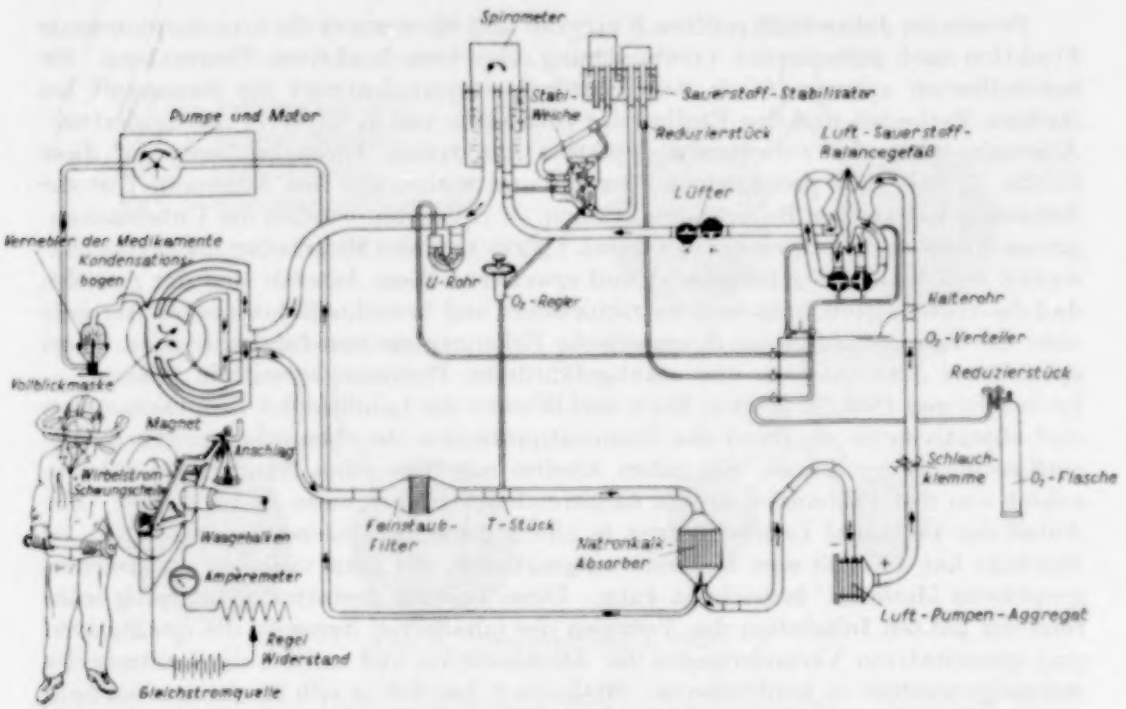


Abb. 2

Sauerstoffaufnahme sowie der Lungenvolumina und des Atemzeitquotienten vor, während und nach Aerosol-Inhalation gestattet. Auch wir haben hierzu den Ergospirographen nach Knipping herangezogen, bei welchem es sich um einen Stoffwechselapparat mit geschlossenem Kreislaufsystem ohne Ventile handelt. Im Gegensatz zu den Voruntersuchern haben wir aber dieses Prinzip durch den gesamten Untersuchungsgang beibehalten. Dies wurde uns durch einen Nebenschluß möglich, welcher hinter dem Natronkalkabsorber abgezweigt und nahe der Gesichtsmaske in den zuführenden Schlauch eingeleitet wurde. In diesen Nebenschluß bauten wir einen Medikamentenvernebeler nach Prof. Spiess mit Motor und Pumpe sowie einen Kondensationsbogen ein (Abb. 2). Die Pumpe zieht 16—28 Liter Luft je Minute durch den Nebenschluß. Die Größenordnung der versprayten Tröpfchen liegt mit ihrem Hauptanteil zwischen 0,5—5,0 μ, mit einem Maximum bei 1,2 μ. In den abführenden Schenkel hinter der Gesichtsmaske wurde ein großes Feinstaubfilter eingeschaltet, um eine Verunreinigung des Apparates zu vermeiden. Durch diese Anordnung ließen sich die Untersuchungen, wie sie oben angedeutet wurden, vor, während und nach Aerosol-Inhalation vom Patienten unbemerkt durchführen. Bei dem Untersuchungsgang wurde der Patient mit der Vollblickmaske an die

spirographische Apparatur angeschlossen. Nach einer kurzen Eingewöhnungszeit bestimmten wir den Atemzeitquotienten, die Vitalkapazität und den Atemstoß. Hieran schloß sich die Registrierung der Ruheatmung und der O_2-Aufnahme über 6—7 min an. Während dieses Zeitraumes erfolgte vom Patienten unbemerkt eine Aerosol-Inhalation über die Dauer von 2 min. Vor Beendigung der Untersuchung ermittelten wir alsdann nochmals den Atemzeitquotienten, die Vitalkapazität und den Atemstoß.

Ergebnisse

Mit Hilfe der oben beschriebenen spirographischen Apparatur haben wir bei 65 Personen die Atmung, den Gasstoffwechsel und einige Lungen-

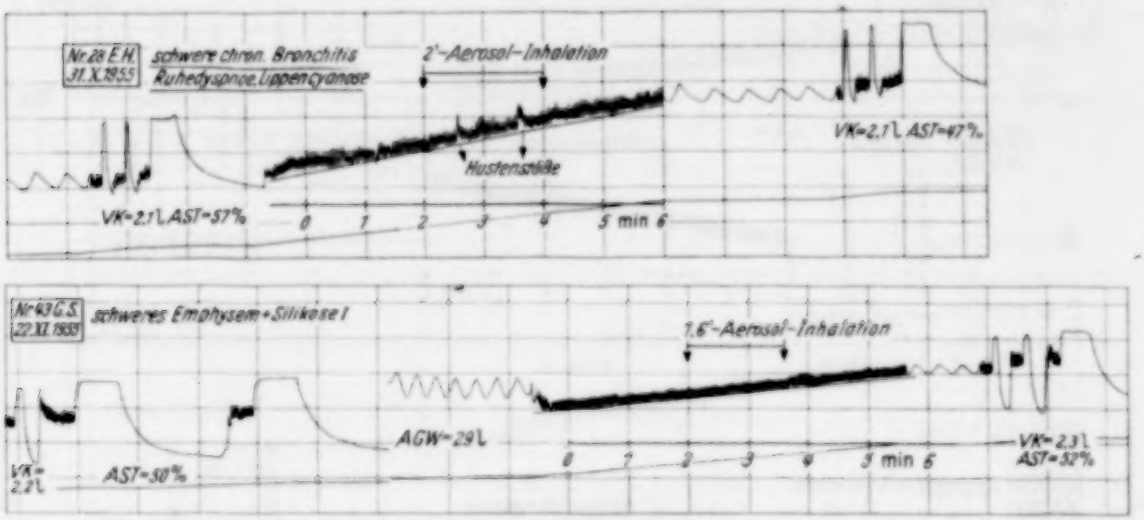


Abb. 3

volumina vor, während und nach Inhalation von bronchoaktiven Pharmaka registriert. Wir gaben in 56 Fällen Bronchovydrin und in 9 Fällen Acetylcholinchlorid (1%ig) als Aerosol über die Dauer von 2 min. Während ersteres ein vielgebrauchtes bronchodilatatorisches Mittel darstellt, wird dem Acetylcholin eine bronchokonstriktorische Wirkung (Tiffeneau, Sadoul, Cara) zugeschrieben.

Das Untersuchungsgut umfaßte insbesondere Patienten mit Emphysem, chronischer Bronchitis und silikotischen Lungenveränderungen verschiedener Schweregrade. Aus raumsparenden Gründen sei hier nur ein Teil unserer gesamten Spirogramme im Original wiedergegeben.

Die Abb. 3—6 zeigen insgesamt 8 Spirogramme vor, während und nach der Inhalation von Bronchovydrin. Die verschiedenen Krankheitsbilder sind aus den Abbildungen zu ersehen. Im einzelnen handelt es sich in der Abb. 3 um Patienten mit chronischer Bronchitis und Emphysem, zum Teil in Kombination mit einer Silikose, in Abb. 4 um Bergarbeiter mit einer Silikose I oder II, in Abb. 5 um Patienten mit einer bereits nach Nr. 27a der V. Berufskrankheitenverordnung entschädigten Silikose II und in Abb. 6 um Bergarbeiter mit einer Silikose III. Grades.

In diesen Spirogrammen läßt sich ebenso wie in allen übrigen, die wir aus Raumersparnis nicht veröffentlichen können, kein unmittelbarer

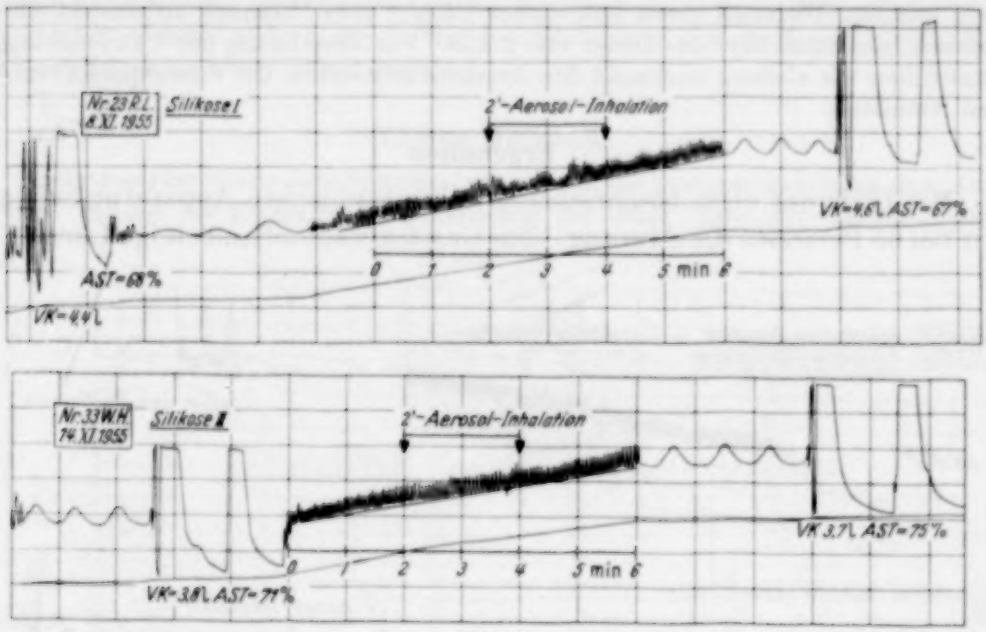


Abb. 4

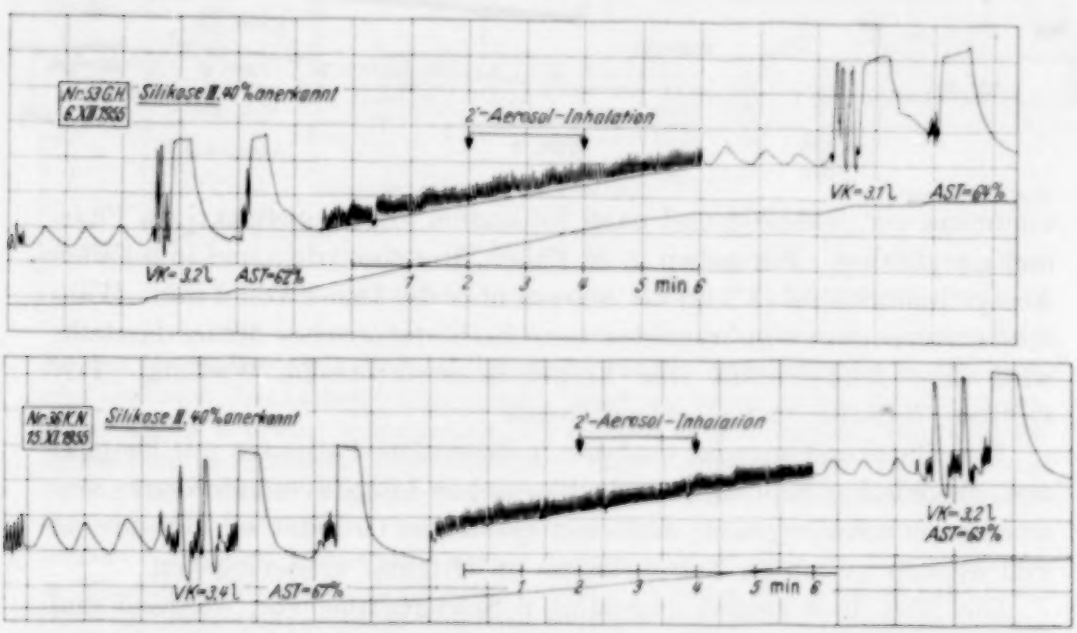


Abb. 5

Einfluß der Aerosol-Inhalation auf die Ruheatmung erkennen. Atemfrequenz, Atemvolumen, Atemminutenvolumen und O_2-Aufnahme je Minute bleiben praktisch konstant. Auch zeigt sich keine Änderung der Atemruhelage. Die Werte für die Lungenvolumina (Vitalkapazität und Atemstoß) vor und nach Aerosol-Inhalation sind im einzelnen aus den

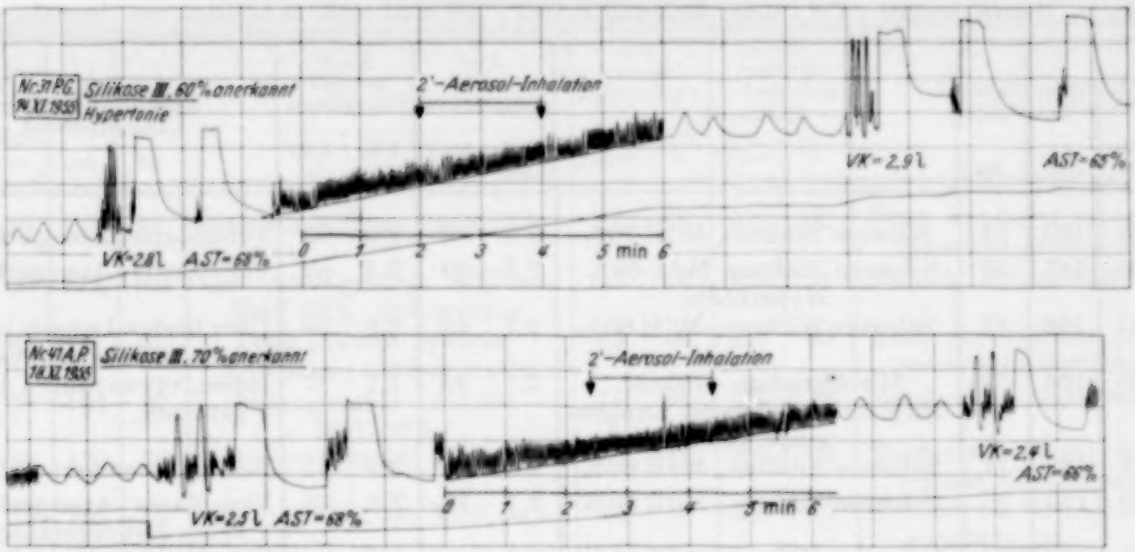


Abb. 6

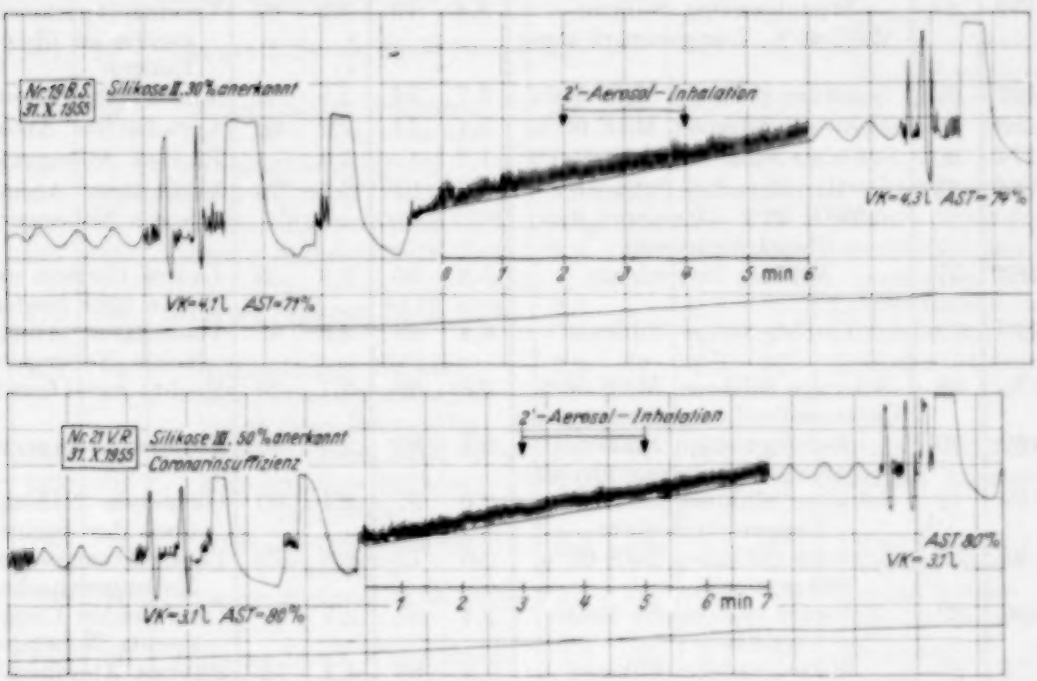


Abb. 7

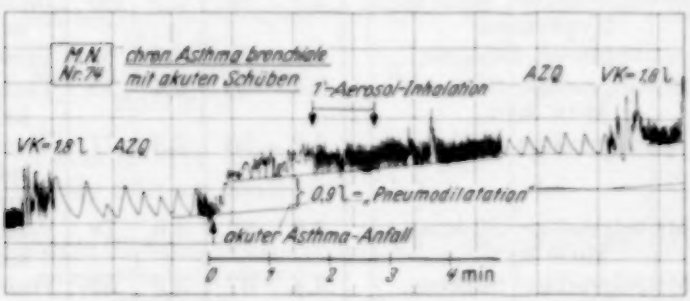


Abb. 8

Tabelle 1. *Vitalkapazität (VK) und Atemstoß (AST) vor und nach Inhalation von Bronchovydrin*

Nr.	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Diagnose	Vor Aerosol-Inhalation VK Liter	Vor Aerosol-Inhalation AST %	Nach Aerosol-Inhalation VK Liter	Nach Aerosol-Inhalation AST %	Auskultatorischer Lungenbefund
1	51	169	54	Schwere Silikose, MdE 70%	2,5	58	2,6	53	Verschärftes Atemgeräusch
2	60	167	55	Schwere Silikose, MdE 60%. Hypertonie	2,3	84	2,4	82	Verschärftes Atemgeräusch
3	57	166	67	Schwere Silikose, MdE 60%	2,7	62	2,6	59	Über beiden Lungen brummende Nebengeräusche
4	60	164	52	Mittelgradige Silikose, MdE 30%. Schweres Lungenemphysem	2,1	43	1,7	47	Leises, etwas rauhes Atemgeräusch
5	62	168	71	Schwere Silikose, MdE 80%	2,8	68	2,9	61	Rauhes Atemgeräusch
6	52	150	75	Schwere Silikose, MdE 50%	2,4	70	2,3	73	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
7	61	156	72	Schwere Silikose, MdE 60%	2,6		2,6		Über beiden Lungen Giemen und Brummen
8	50	172	68	Mittelgradige Silikose, MdE 40%. Lungenemphysem	3,8	73	3,9	67	Vereinzelt giemende Nebengeräusche über beiden Lungen
9	51	167	62	Schwere Silikose, MdE 50%	2,7	84	2,9	81	Verschärftes Atemgeräusch
10	59	158	74	Schwere Silikose, MdE 60%	2,1	71	2,2	68	Verschärftes Atemgeräusch
11	59	174	60	Schwere Silikose, MdE 100%	1,2		1,4		Rauhes Atemgeräusch
12	56	154	55	Mittelgradige Silikose MdE 40%. Ausgeprägtes Basalemphysem	2,5	84	2,3	79	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
13	50	163	77	Asthma bronchiale	1,8	55	1,8	55	Lautes Giemen und Brummen über beiden Lungen
23	48	179	79	Leichtgradige Silikose	4,4	68	4,6	67	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
24	55	175	68	Schwere Silikose, MdE 50% Universelles Lungenemphysem	2,8	69	2,7	73	Rechts basal feines Giemen
25	56	169	79	Leichtgradige Silikose Universelles Lungenemphysem	2,7	85	2,7	85	Rauhes Atemgeräusch
26	55	169	78	Schwere Silikose, MdE 60%. Lungenemphysem	2,0	57	2,1	60	Giemende Nebengeräusche über der rechten Lunge
27	68	163	52	Schwere Silikose, MdE 60%. Hypertonie	2,6	73	2,8	72	Leises Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
28	59	166	82	Schwere chronische Bronchitis	2,1	57	2,1	47	Über beiden Lungen brummende Nebengeräusche
30	52	172	69	Mittelgradige Silikose, MdE 30%	3,9	80	4,1	75	Rauhes Atemgeräusch
31	64	168	85	Schwere Silikose, MdE 60%. Hypertonie	2,8	68	2,9	65	Rauhes Atemgeräusch, stellenweise feines Giemen
32	62	159	79	Atypische Silikose	3,8	60	3,7	64	Verschärftes Atemgeräusch
33	49	168	71	Mittelgradige Silikose, MdE 30%	3,8	71	3,7	75	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
34	47	170	76	Mittelgradige Silikose	3,2	70	3,3	71	Über beiden Lungen vereinzelt Giemen und Brummen
35	48	175	80	Mittelgradige Silikose, MdE 40%	3,6	82	3,6	78	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
36	51	167	77	Mittelgradige Silikose, MdE 40%	3,4	67	3,2	63	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Diagnose	Vor Aerosol-Inhalation VK Liter	Vor Aerosol-Inhalation AST %	Nach Aerosol-Inhalation VK Liter	Nach Aerosol-Inhalation AST %	Auskultatorischer Lungenbefund
37	56	175	81	Schwere Silikose, MdE 80%	3,1	53	3,0	66	Über beiden Lungen Giemen und Brummen
38	50	172	101	Gut mittelgradige Silikose, MdE 50%. Hypertonie	2,7	60	2,8	55	Rauhes Atemgeräusch
39	63	161	62	Eben schwere Silikose, MdE 50%. Vitium cordis	3,1	66	3,1	69	Über der rechten Lunge vereinzelt Giemen
40	58	164	77	Mittelgradige Silikose, MdE 30%	3,0	81	3,0	77	Rauhes Atemgeräusch
41	58	170	70	Schwere Silikose, MdE 70%	2,5	68	2,4	66	Beiderseits basal brummende Nebengeräusche
42	53	163	70	Schwere Silikose, MdE 50%	3,0	64	3,0	67	Beiderseits basal feine Rasselgeräusche
43	59	166	56	Leichtgradige Silikose. Schweres Lungenemphysem	2,2	50	2,3	52	Leises, etwas scharfes Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
44	58	164	69	Schwere Silikose, MdE 70%	1,8	—	1,8	—	Beiderseits seitlich basal feine Rasselgeräusche
45	53	168	55	Mittelgradige Silikose, MdE 30%. Universelles Lungenemphysem	2,2	52	2,5	49	Über beiden Lungen Giemen und Brummen
46	48	174	80	Schwere Silikose, MdE 60%	4,0	80	3,9	82	Rauhes Atemgeräusch
47	53	170	81	Schwere Silikose, MdE 70%	3,3	52	3,6	39	Rauhes Atemgeräusch
48	68	157	65	Schwere Silikose, MdE 70%	2,3	63	2,4	65	Lautes Giemen und Brummen über beiden Lungen
49	63	170	66	Schwere Silikose, MdE 50%	2,5	—	2,9	—	Leises Brummen über dem linken Mittelfeld
50	61	171	73	Mittelgradige Silikose, MdE 30%. Chronische Emphysem-Bronchitis	2,9	73	2,3	63	Scharfes Atemgeräusch
51	47	165	60	Schwere Silikose, MdE 60%	2,4	90	3,1	90	Rauhes Atemgeräusch
52	48	163	70	Mittelgradige Silikose, MdE 30%	3,0	69	3,1	77	Rauhes Atemgeräusch
53	65	165	79	Mittelgradige Silikose, MdE 40%	3,2	62	3,1	64	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
54	69	166	70	Schwere Silikose, MdE 70%	2,5	61	2,3	61	Rechts hinten und basal grobe Rasselgeräusche
55	58	168	60	Silikose I—II. Chronische Emphysem-Bronchitis	2,7	55	2,7	49	Brummende Nebengeräuräusche über beiden Lungen
56	55	160	67	Schwere Silikose, MdE 70%	1,8	53	2,0	49	Sehr scharfes Atemgeräusch
57	46	173	78	Mittelgradige Silikose, MdE 40%	2,8	78	3,2	73	Rauhes Atemgeräusch
58	54	172	71	Mittelgradige Silikose, MdE 30%	3,7	67	3,8	58	Über dem rechten Untergeschoß vereinzelt feines Giemen
59	59	170	71	Silikose II—III, MdE 60%	3,0	67	3,0	67	Rauhes Atemgeräusch
63	60	162	54	Schwere Silikose, MdE 80%	1,3	—	2,1	—	Über beiden Lungen Giemen und Brummen
64	58	172	69	Schwere Silikose, MdE 100%. Ausgeprägtes Lungenemphysem	3,1	68	3,1	65	Über beiden Lungen Giemen und Brummen

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Diagnose	Vor Aerosol-Inhalation VK Liter	Vor Aerosol-Inhalation AST %	Nach Aerosol-Inhalation VK Liter	Nach Aerosol-Inhalation AST %	Auskultatorischer Lungenbefund
65	38	174	73	Leichte Emphysem-Bronchitis	4,0	80	4,0	75	Beiderseits seitlich basal feine Rasselgeräusche
66	64	160	50	Schweres diffuses Lungenemphysem	1,3	36	1,1	41	Über beiden Unterfeldern Giemen, seitlich basal beiderseits feine Rasselgeräusche
67	54	167	54	Schwere Silikose, MdE 100%. Schweres diffuses Lungenemphysem	2,1	52	2,1	52	Über beiden Lungen basal feinblasige Rasselgeräusche
71	50	162	70	Schwere chronische Emphysem-Bronchitis	1,2	—	1,2	—	Giemen und Brummen über beiden Lungen
72	58	166	59	Erhebliches Lungenemphysem	2,0	54	2,0	65	Leises, etwas scharfes Atemgeräusch
				Mittelwerte	2,7	66	2,8	65	

MdE = Minderung der Erwerbsfähigkeit infolge einer nach Nr. 27a der 5. Verordnung entschädigten Silikose.

Spirogrammen zu ersehen und für die gesamte Untersuchungsreihe mit Bronchovydrin-Inhalation nochmals in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Berechnung der arithmetischen Mittelwerte zeigt keine signifikanten Differenzen zwischen den Ergebnissen vor und nach der Inhalation.

In Abb. 7 sind 2 Spirogramme von Patienten mit mittelgradiger und schwerer Silikose aufgeführt. Als Aerosol wurde Acetylcholinchlorid inhaliert. Auch hier ergab sich keine Änderung der Ruheatmung, der Atemmittellage und der Sauerstoffaufnahme, so wie keine wesentliche Beeinflussung der Lungenvolumina, welche eine bestimmte Aussage in irgendeiner Richtung erlauben würde (vgl. auch Tabelle 2).

Abb. 8 gibt das Spirogramm einer 50jährigen Patientin wieder, bei welcher während der Registrierung der Ruheatmung ein Anfall von Asthma bronchiale auftrat. Bei dem vorliegenden Krankheitsbild handelt es sich um ein chronisches Bronchialasthma mit häufig auftretenden akuten Anfällen. Die Abbildung läßt zunächst eine unauffällige Ruheatmung erkennen. Es wurden nun als erstes die Vitalkapazität und der Atemzeitquotient bestimmt. Zu diesem Zeitpunkt trat ein akuter Asthmaanfall auf. Im Spirogramm erkennt man eine Verschiebung der Atemmittellage um 0,9 Liter zur inspiratorischen Seite hin. Die Atmung wird stark unregelmäßig und abgehackt. Nur jeder 2.—3. Atemhub führt zu einer größeren Exspiration. Nach $1^1/_2$ min haben wir mit einer Bronchovydrin-Inhalation begonnen. Diese führte unmittelbar eine

Tabelle 2. *Vitalkapazität (VK) und Atemstoß (AST) vor und nach Inhalation von Acetylcholinchlorid*

Nr.	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Diagnose	Vor Aerosol-Inhalation		Nach Aerosol-Inhalation		Auskultatorischer Lungenbefund
					VK Liter	AST %	VK Liter	AST %	
14	21	164	57	Lungengesund	4,4	76	4,5	78	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
15	19	172	75	Lungengesund	5,8	78	5,8	74	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
16	28	170	60	Lungengesund	4,6	81	4,4	79	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
17	64	160	50	Schweres Lungenemphysem	1,5	38	1,4	40	Über beiden Unterfeldern feines Giemen, seitlich basal feine Rasselgeräusche
18	58	172	69	Schwere Silikose, MdE 80%, Ausgeprägtes Lungenemphysem	3,1	68	3,1	65	Über beiden Lungen Giemen und Brummen
19	50	175	77	Mittelgradige Silikose, MdE 30%	4,1	71	4,3	74	Rauhes Atemgeräusch
20	59	167	71	Schwere Silikose, MdE 70%	2,6	65	2,6	61	Leises, etwas scharfes Atemgeräusch
21	57	168	66	Schwere Silikose, MdE 50%	3,1	80	3,1	80	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
22	51	173	69	Mittelgradige Silikose, MdE 30%	3,7	64	3,5	58	Vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche
				Mittelwerte	3,7	69	3,6	69	

MdE = Minderung der Erwerbsfähigkeit infolge einer nach Nr. 27a der 5. Verordnung entschädigten Silikose.

Normalisierung der Atmung mit wesentlich größeren und tieferen sowie regelmäßigen Atemzügen herbei. Die Störung des Luftgehaltes bildete sich allerdings nicht kurzfristig zurück.

Besprechung der Befunde

In den letzten Jahren wird das Vorkommen von Bronchialspasmen mit funktionsmindernder Rückwirkung auf den Atemtrakt sowohl durch die unmittelbare Einwirkung von inhalierten Gewerbestäuben als auch generell bei chronischen Lungenkrankheiten von verschiedenen Autoren zur Diskussion gestellt. Auf Grund unserer Erfahrungen bei umfangreichen Reihenuntersuchungen im Rahmen der Silikoseprophylaxe haben wir akute respiratorische Funktionsausfälle bei lungengesunden Bergleuten nicht objektivieren können. Auch speziell durchgeführte spirographische und blutgasanalytische Untersuchungen vor, während und

nach der Untertagearbeit sowie im experimentell geschaffenen, hochdosierten kurzzeitigen Staubmilieu im Ergospirographen nach Knipping erbrachten keine sicheren Anhaltspunkte für akut auftretende, generalisierte funktionsmindernde Bronchialspasmen.

In Fortführung dieser Arbeiten haben wir uns der Frage zugewandt, inwieweit bei verschiedenen chronischen Lungenkrankheiten, insbesondere bei der Silikose, eine generalisierter Bronchospasmus latent vorhanden ist und sich durch Inhalation eines bronchodilatatorischen Aerosols lösen läßt. Die Spirogramme der Abb. 3—6 und die in Tabelle 1 aufgeführten Werte für die Lungenvolumina zeigen, daß bei den untersuchten Patienten mit Bronchitis, Emphysem und Silikose verschiedener Schweregrade eine Änderung der Ruheatmung, der Atemmittellage und der Lungenvolumina unter der Einwirkung eines Bronchovydrin-Aerosols nicht eintrat. Würde in diesen Fällen ein generalisierter Bronchospasmus vorgelegen haben, so hätte man durch den Einfluß bronchodilatatorischer Mittel eine Änderung der respiratorischen Größen erwarten sollen. Das schließt aber nicht aus, daß im Einzelfall bei solchen chronischen Lungenkrankheiten eine bronchokonstriktorische Komponente vorhanden sein kann. Bei dem Großteil der Patienten mit den oben angeführten Lungenleiden konnten wir jedoch in unserem klinischen Untersuchungsgut generalisierte spastische Bronchialreaktionen spirographisch nicht objektivieren. Allerdings bleibt zu berücksichtigen, daß die Häufigkeit der mit Spasmen einhergehenden Bronchitiden klinisch nicht ohne weiteres abzuschätzen ist. Inwieweit eine Aerosol-Therapie mit bronchidilatatorischen Pharmaka bei solchen chronischen Lungenkrankheiten angezeigt ist, kann daher nur von Fall zu Fall entschieden werden. Dabei ist auch noch zu beachten, daß die diesen Zuständen zugrunde liegenden Mechanismen des vermehrten Bronchialwiderstandes wie echte Spasmen der Bronchialmuskulatur, Schwellung der Schleimhäute usw. differentialdiagnostisch durch den pharmakologischen Test nicht getrennt werden können.

Wie die Abb. 7 zeigt, haben wir weiterhin versucht, die Auswirkung eines antagonistischen Mittels, nämlich des Acetylcholinchlorids, spirographisch darzustellen. Wir konnten uns von einem bronchokonstriktorischen Effekt hierbei nicht sicher überzeugen.

Als klassisches Beispiel für die Wirksamkeit bronchodilatatorischer Aerosole im Falle echter generalisierter Bronchialspasmen bei einem akuten Anfall von Asthma bronchiale sei auf das Spirogramm in Abb. 8 verwiesen. Unmittelbar im Anschluß an die Inhalation von Bronchovydrin setzten eine sichtliche Beruhigung, Vertiefung und Regularisierung einer vorher völlig unregelmäßigen und abgehackten Atmung ein. Derartige überzeugende Effekte sind uns bei den übrigen beschriebenen

chronischen Lungenkrankheiten nicht begegnet. Dieser Beobachtungsfall beweist auch, daß die von uns verwandte spirographische Apparatur mit geschlossenem Kreislaufsystem und einem Aerosolgerät im Nebenschluß als geeignete Kontrollmethode in der klinischen Aerosol-Therapie angesehen werden kann und dem Patienten wirkungsvolle Dosen von bronchodilatatorischen Pharmaka zuzuführen gestattet.

Zusammenfassung

Das Vorkommen von generalisierten Bronchialspasmen mit funktionsmindernder Rückwirkung auf den Atemtrakt bei chronischen Lungenkrankheiten, *insbesondere bei der Silikose*, wird einer kritischen Betrachtung unterzogen.

Mit Hilfe des Ergospirographen nach KNIPPING und eines im Nebenschluß angebrachten Aerosolgerätes wurde die fortlaufende, ununterbrochene Registrierung der Ruheatmung, der Atemmittellage und der Lungenvolumina vor, während und nach der Aerosol-Inhalation mit bronchoaktiven Pharmaka ermöglicht. Bei verschiedenen chronischen Lungenkrankheiten (Emphysem, Bronchitis, Silikose verschiedener Schweregrade) war in insgesamt 56 Fällen unter einer kurzzeitigen Inhalation von Bronchovydrin-Aerosol eine meßbare Änderung respiratorischer Größen und somit ein generalisierter Bronchospasmus nicht zu objektivieren. Daß aber spastische Bronchialreaktionen durch die von uns angewandte Bronchovydrin-Medikation gelöst und aufgezeigt werden können, ließ sich durch die eindrucksvolle Registrierung eines Anfalles von Asthma bronchiale nachweisen. Die Indikation zur Aerosol-Therapie mit bronchodilatatorischen Mitteln läßt sich daher nur von Fall zu Fall entscheiden.

Einzelbeobachtungen mit Inhalationen eines bronchokonstriktorischen Aerosols (1%iges Acetylcholinchlorid) zeigten bei den oben angeführten Krankheitszuständen keinen signifikanten Effekt.

Literatur

BOLT, W., u. H. BÖNING: Die Labilität der Bronchomotoren und Bronchosekretoren und die Objektivierung der chemotherapeutischen Beeinflussung durch n-Isopropyl-nor-Adrenalinsulfat und Carbaminoylcholinchlorid in der Klinik. Ärztl. Wschr. **1952**, 197—199. — BONELLI, L.: Neue Kontrollmethoden in der Aerosoltherapie. Z. Aerosolforsch. **2**, 575—585 (1953). — DAUTREBANDE, L.: Aérosols médicamenteux. Paris: Bailliére & Fils 1951. — KNIPPING, H. W., and A. MONCRIEFF: The ventilation equivalent for oxygen. Quart. J. Med. **25**, 17 (1932).- TIFFENEAU, R., et P. DRUTEL: Les aérosols d'acétylcholine dans l'exploration fonctionelle des poumons. Etude de leurs actions motrice et sensitive. Applications pratiques. Poumon et Coeur **11**, 385 (1955). — WORTH, G., H. H. DURBEN, W. ELLERSIEK, L. GASTHAUS u. W. NERRETER: Zur Frage von Bronchialspasmen bei Kohlenbergarbeitern im Untertagebetrieb. Beitr. Silikoseforsch. **1956**, H. 43, 1—17. —

Worth, G., H. Valentin, L. Gasthaus H. Hoffmann, u. H. Venrath: Bewirkt die Staubinhalation bei Bergarbeitern eine akute respiratorische Insuffizienz? Arch. Gewerbepath. **14**, 37—57 (1955). — Über den unmittelbaren Einfluß der Staubinhalation auf die Lungenfunktion bei Bergarbeitern. Münch. med. Wschr. **1955**, 732—733. — Worth, G., H. Valentin, L. Gasthaus u. E. Schiller: Hat die Inhalation von Feinstäuben einen unmittelbaren Einfluß auf die Atmung und den Gasstoffwechsel? Arch. Gewerbepath. **14**, 428—446 (1956). — Worth, G., H. Valentin, H. Venrath, L. Gasthaus u. H. Hoffmann: Weitere klinische und spirographische Untersuchungen bei Bergleuten vor, während und nach der Untertagearbeit. Arch. Gewerbepath. **14**, 269—290 (1956). — Zorn, O. u. O. Schmidt, Die Spirographie bei der Prüfung der Wirksamkeit von Medikamenten und Aerosolen. Z. Aerosolforsch. **2**, 624—634 (1953).

Ausführliche Literaturhinweise finden sich weiterhin in folgenden Publikationen: Knipping, H. W., W. Bolt, H. Valentin u. H. Venrath: Die Untersuchung und Beurteilung der Herzkranken. Stuttgart: Ferdinand Enke 1955. — Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln, z. Zt. K.-Lintfort: Staufen-Verlag 1954.

Priv.-Doz. Dr. G. Worth, Krankenhaus Bethanien, Moers a. Rhein
Priv.-Doz. Dr. H. Valentin, Medizinische Klinik der Universität Köln

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 487—530 (1957)

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel (Vorsteher: Prof. O. Gsell)

Schwefelkohlenstoffvergiftung und das sulfocarbotoxische vasculäre Spätsyndrom

Von

H. K. v. Rechenberg, Basel

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 30. März 1957)

I. Einleitung

Schwefelkohlenstoff (CS_2) wird allgemein in der Industrie als Lösungsmittel bei der Gummifabrikation, beim Kaltvulkanisieren, bei der Olivenölextraktion, in chemischen Reinigungsprozessen, bei der Reparatur von Golfbällen, dann aber auch als Vertilgungsmittel von Pflanzenschädlingen (Reblaus) und bei der Herstellung von Tetrachlorkohlenstoff gebraucht. Die ausgedehnteste Anwendung hat er aber bei der Kunstfaserproduktion gefunden. Die leichte *Entzündbarkeit*, die *Flüchtigkeit* und die *Giftigkeit* erschweren das Arbeiten mit Schwefelkohlenstoff. Die meisten CS_2-Vergifungen treten bei der Kunstseiden-Fabrikation nach dem Viscoseverfahren auf.

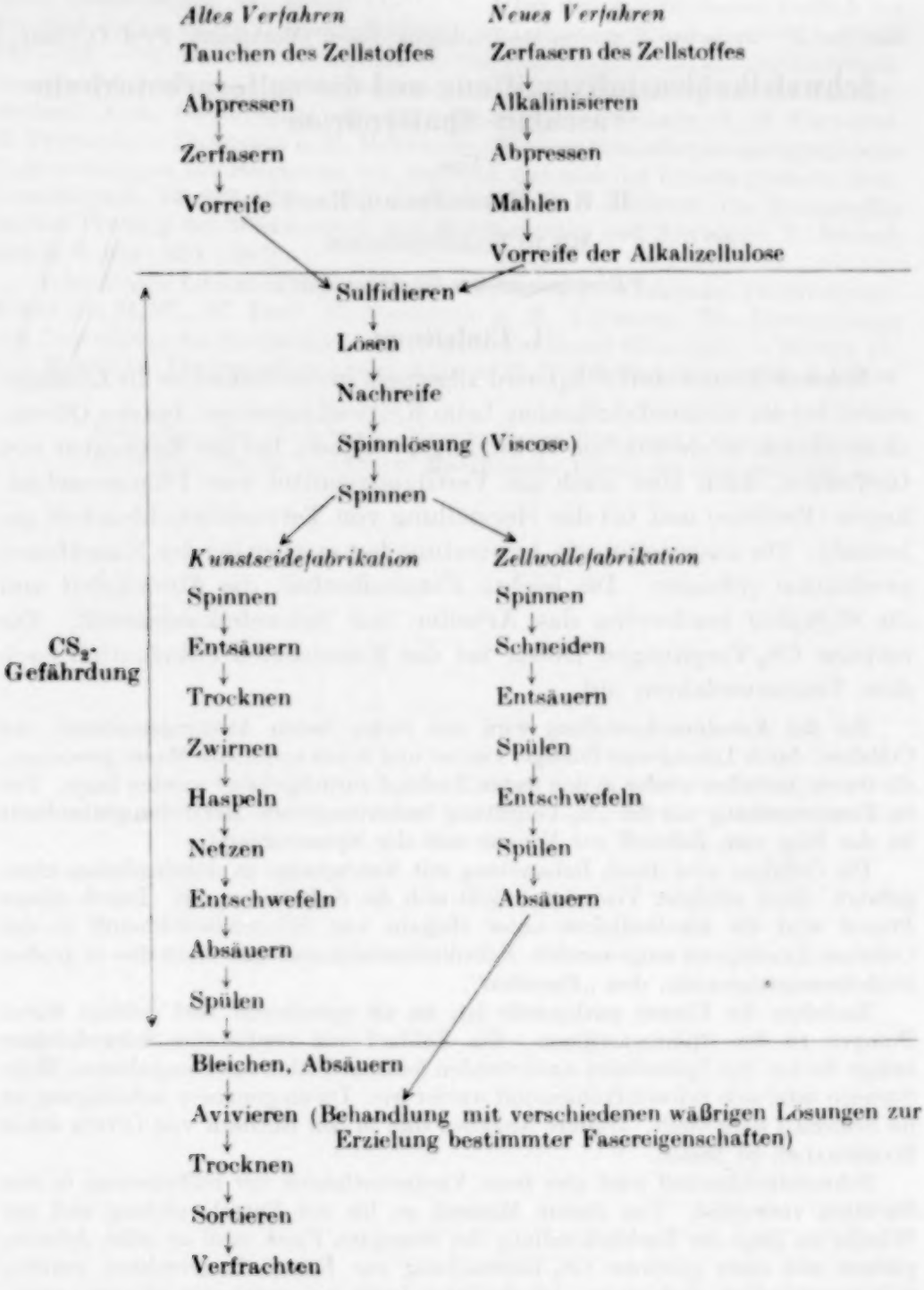
Bei der *Kunstfaserherstellung* wird aus einem festen Ausgangsmaterial, der Cellulose, durch Lösung eine flüssige, viscöse und daher spinnbare Masse gewonnen, die durch Ausfällen wieder in den festen Zustand zurückgeführt werden kann. Der im Zusammenhang mit der CS_2-Vergiftung bedeutungsvolle Herstellungsabschnitt ist der Weg vom Zellstoff zur Viscose und der Spinnvorgang.

Die Cellulose wird durch Behandlung mit Natronlauge in *Alkalicellulose* übergeführt. Nach erfolgter Vorreife schließt sich die *Sulfidierung* an. Durch diesen Prozeß wird die Alkalicellulose unter Beigabe von Schwefelkohlenstoff in das *Cellulose-Xanthogenat* umgewandelt. Fabrikationstechnisch geschieht dies in großen Sulfidierungstrommeln, den „Baratten".

Nachdem die Viscose nachgereift ist, ist sie spinnbereit und gelangt durch Pumpen zu den Spinnmaschinen. Ein Fällbad mit verdünnter Schwefelsäure bringt die aus den Spinndüsen austretenden feinsten Fäden zur Koagulation. Beim Spinnen setzt sich Schwefelkohlenstoff wieder frei. Dieser genauere Arbeitsgang ist im Schema 1 dargestellt. Weitere Angaben sind in den Büchern von Götze sowie Ramsthaler zu finden.

Schwefelkohlenstoff wird also beim Viscoseverfahren zur Sulfidierung in den Baratten verwendet. Von diesem Moment an bis zur Entschwefelung und zur Wäsche im Zuge der Nachbehandlung der erzeugten Faser muß an allen Arbeitsplätzen mit einer gewissen CS_2-Beimischung zur Raumluft gerechnet werden. Selbstverständlich sind einige Arbeitsplätze besonders gefährdet (Ranelletti): Beim Einfüllen von CS_2 in die Tanks, durch Rohrbrüche und durch die Arbeit im Reifekeller treten 15% aller Vergiftungen auf, bei der Arbeit an den Baratten und bei der Arbeit im Spinnsaal je 25%, bei der Spulenwäsche und bei der Trocknung 35%.

Schematische Darstellung der Arbeitsgänge beim Viscoseverfahren
(abgeändert nach K. Götze)



II. Klinik und Symptomatologie der Schwefelkohlenstoffvergiftung

Die Schwefelkohlenstoffvergiftung ist *eine der häufigsten Berufskrankheiten.* In Deutschland stand sie unter allen versicherten Vergiftungen an zweitvorderster

Stelle. Die eigentliche gewerbliche CS_2-Intoxikation, wie wir sie hier besprechen, kommt fast ausschließlich durch die Inhalation von CS_2-Dämpfen mit der Raumluft zustande.

Das klinische Bild der Schwefelkohlenstoffvergiftung ist so bunt, daß Laudenheimer das geflügelte Wort geprägt hat, die CS_2-Vergiftung könne alles machen. Die Vielfalt der Symptome ist verwirrend, besonders, wenn der Beschreiber keine eigene Vorstellung über die Schwefelkohlenstoffvergiftung hat, so daß Wesentliches neben Unwesentliches, Primäres neben Sekundäres gestellt wird.

Die bisherige Einteilung in akute und chronische Vergiftung wird den Tatsachen noch nicht voll gerecht. Uns scheint die Einteilung von Merlevede, wohl einem der besten Kenner der Schwefelkohlenstoffvergiftung, sehr zweckmäßig zu sein. Er unterscheidet 4 Formen:

1. Perakute Vergiftung.
2. Akute Vergiftung.
3. Subakute Vergiftung.
4. Chronische Vergiftung.

Diese Einteilung läßt die bisher allgemein bekannten Erscheinungen übersichtlich ordnen, doch weist sie noch eine Lücke auf, auf die wir später zu sprechen kommen. Die „klassischen" Intoxikationserscheinungen betrafen vor allem das zentrale und periphere Nervensystem, wobei bei den akuten Vergiftungen die narkotische Wirkung der CS_2 im Vordergrund stand. Hohe Dosen greifen fast selektiv das Zentralnervensystem an. Zur Orientierung wird die kursorische Besprechung der „klassischen" Vergiftungsformen der Darstellung des vasculären Syndroms vorangestellt.

1. Perakute Vergiftung

Meistens führt die massive perakute Vergiftung zum Bewußtseinsverlust, Koma und Tod. Wir sahen nie eine solche Intoxikationsform. Bei großen Giftmengen kann die Erregungsphase ausbleiben und der Tod direkt eintreten (Kobert).

2. Akute Vergiftung

Die Symptome der akuten Vergiftung sind nicht spezifisch. Man findet im Prinzip dieselben Erscheinungen bei anderen flüchtigen Stoffen: Alkohol, Benzol, Chloroform usw. Je nach Schwere der Intoxikation bzw. Konzentration des Schwefelkohlenstoffs in der eingeatmeten Luft kommt es zu mehr oder weniger starken Erscheinungen.

Die leichtesten Vergiftungszeichen sind wohl die abendliche Angeregtheit und Lebhaftigkeit der Arbeiter im Betrieb, wo alles gut aufgelegt, heiter und beschwingt ist, wie es Besnier plastisch beschrieb. Mit Verlassen der CS_2-haltigen Atmosphäre klingen die Erscheinungen rasch ab, hinterlassen vielleicht etwas Kopfschmerz.

Ausgesprochener ist das Bild bei der „ivresse sulfocarbonée", die Delpech als erster sah. Diese entsteht in Stunden evtl. in Tagen und zeigt einen Erregungszustand mit Berauschtsein, Unsicherheit, Benommenheit evtl. Übelkeit, Erbrechen, Kopfweh. Borbély bezeichnet diesen Zustand als „*Prä-Narkose-Katersyndrom*" und glaubt, daß er häufig vorkomme, aber nicht beachtet werde.

Bei starker Exposition kommt es zur eigentlichen Narkose, die relativ abrupt mit Bewußtlosigkeit als „coup de sulfure" einsetzen kann. Diese sind ernstere Zwischenfälle, die meist nach Erwachen Folgezustände wie Paresen, Quadriplegien, Epilepsie hinterlassen, die aber glücklicherweise zumindest teilweise wieder rückbildungsfähig sind. Nach dem Erwachen zeigen sich die bekannten Katerzeichen wie Erbrechen, Kopfschmerz, Schwindelgefühl. Selten kommt es zum eigentlichen akuten Delir.

3. Subakute Vergiftung

Sie tritt nach mehreren Tagen bis Wochen der Exposition, meist bei Raumluftkonzentrationen zwischen 0,3—1,0 mg/l CS_2 auf und bietet das Bild der Trias: Kopfschmerz, Schläfrigkeit, Schwächegefühl. Es handelt sich vor allem um subjektive Klagen, bei denen Kopfschmerzen, Reizbarkeit, tagsüber Schläfrigkeit bei nächtlicher Schlaflosigkeit, sexuelle Schwäche neben weiteren neurovegetativen Störungen im Vordergrund stehen. Andere zeigen mehr Symptome des Verdauungstraktes, von denen die plötzlich einsetzende Epigastralgie recht heftig sein kann. Der Appetit läßt nach. Französische Autoren beschreiben ein charakteristisches Kältegefühl am Scrotum (Besnier, Derobert). Merlevede faßt die genannten Erscheinungen als neuro-digestives Syndrom zusammen.

Wenn ein Arbeiter eine subakute Intoxikation durchgemacht hat, so ist er definitiv aus dem CS_2-haltigen Milieu zu entfernen.

Gerade bei der subakuten Vergiftung ist die, auch für die übrigen Vergiftungsformen in gewissem Maße gültige, Feststellung zu machen, daß vor allem subjektive Beschwerden von der Intoxikation zeugen. Die Beschwerden können neurasthenischen oder sogar hysterischen („hystérie sulfocarbonée") Charakter haben (Anfré). Man ist daher bei einem einer Schwefelkohlenstoffwirkung ausgesetzten Arbeiter nicht berechtigt, die Diagnose auf Neurasthenie zu stellen, solange es sich um eine CS_2-Einwirkung handeln kann.

4. Chronische Vergiftung

Während wir die akute und subakute Vergiftung meistens nicht in der Klinik sehen, sondern nur aus der Beschreibung unserer Patienten kennen, bildet die chronische Intoxikationsform heute das Hauptkontingent unserer Schwefelkohlenstoffvergiftungen.

Nach Merlevede tritt die chronische Intoxikation bei CS_2-Konzentrationen von 100—200 mg/m³ auf. Sie setzt Monate bis Jahre nach Arbeitsaufnahme im gefährdeten Betrieb ein. Der Beginn ist meist schleichend, unauffällig.

Der eigentlichen chronischen Vergiftung können Beschwerden der subakuten Vergiftung vorausgehen.

Subjektive Beschwerden sind: Müdigkeit, Arbeitsunlust, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Unverträglichkeit von Alkohol, Potenz- und Libido-Verlust, Neigung zu Depressionen, Schwere und schmerzhafte Müdigkeit in den Gliedern, besonders in den Waden, das Gefühl der „fremden Hand", Paraesthesien, Kältegefühl, Hypo- oder Hyperaesthesie, Angstträume, Gedächtnisschwäche, Konzentrationsunfähigkeit.

Als *objektive* viscerale Erscheinungen finden sich Gewichtsabnahme, Veränderungen der Magenacidität, sei es eine Hyper- oder Hypoacidität. Ulcera sind bei CS_2-Exponierten häufiger als bei der Normalbevölkerung. Hypercholesterinämie besteht bei 30—50% der Fälle. Hodenatrophie wird beschrieben.

Als organische Veränderungen am Nervensystem seien genannt: Augensymptome: Herabsetzung des Cornealreflexes, Anisokorie, Pupillenstarre, evtl. Hornersches Syndrom (Nunziante Cesàro und Carlevaro), Abblassung der Papille, evtl. mit leichtem Ödem, enge, geschlängelte Arterien, positives Kreuzungsphänomen, kleine Blutaustritte, chorioiditische Herde, gesteigerter Netzhautarteriendruck (Nunziante Cesàro), eher verminderter Tension des Bulbus, Nystagmus, fehlender Rachenreflex. Zeichen der Polyneuritis mit anfänglich Hyper-, später Hypo-, nur selten Areflexie. Druckdolenz der Nervenstämme. Schwäche der Muskulatur, meist keine oder nur geringe Muskelatrophien. Paresen, Hypaesthesie. Neuritis retrobulbaris, Acusticusschädigung. Ausgeprägte Hirnnervenbeteiligung ist eher selten. Extrapyramidales Syndrom mit Ataxie, mimischer Starre, Gangstörungen, Tremor (Quarelli-Syndrom), Pyramidenzeichen mit pathologischen Reflexen.

Psychische Störungen sind Charakterveränderungen, Neigung zu Depression, Antriebsarmut, Interesselosigkeit, Reizbarkeit, Gedächtnisverlust, Konzentrationsschwäche, Affektlabilität, Verlust geistiger Fähigkeiten bis zur Demenz. Seltener Wahnvorstellungen und Halluzinationen, die meist vorübergehender Art sind.

Für die chronische Vergiftung stellte MERLEVEDE die Trias schmerzhafte Müdigkeit der Extremitätenmuskulatur, Paraesthesien und Depression auf. Sie kann aber der Fülle der Möglichkeiten bei der chronischen Vergiftung nicht gerecht werden.

Über die Häufigkeit der einzelnen Symptome machte VIGLIANI bei 100 Patienten folgende Beobachtung: Polyneuritis hatten 88, Magenbeschwerden 28, Kopfschmerz 18, Schwindel 18, Tremor 16, Psychosen 5. Extrapyramidales Syndrom 3, Neuritis optica 2, Hemiparesen 1, Pseudobulbärparalyse 1. Diese Zusammenstellung galt für 100 manifest Kranke. LEWEY untersuchte 120 Personen, die CS_2-Kontakt hatten, aber nicht offiziell als krank galten und noch in der Arbeit standen. Bei diesen fand er 76% periphere Nervenschädigungen, 76% Hirnnervenveränderungen (einschließlich Augen), 71% psychische Störungen, 54% optische Störungen, Tremor 33%, Pyramiden- und extrapyramidale Zeichen 21%. NUNZIANTE CESRÀO, der 180 Exponierte untersuchte, sah hingegen schwere Erscheinungen viel seltener.

5. Spezielle Symptomatologie

Um sich eine Vorstellung über die Bedeutung der einzelnen erwähnten Symptome und ihre Stellung im Rahmen des Gesamtvergiftungsbildes machen zu können, sollen kurz die *einzelnen Organstörungen* besprochen werden.

Das weitaus häufigste Symptom der chronischen CS_2-Intoxikation ist die *Polyneuritis*. Sie schien eine Zeitlang das Bild der chronischen Intoxikation vollkommen zu beherrschen.

Wenn bei den Patienten VIGLIANIS 88%, bei denen von LEWEY 76% neuritische Erscheinungen hatten, so belegt dies die Bedeutung dieser Affektion. Sie läßt sich einerseits an den subjektiven Beschwerden mit Schmerzen, Parästhesien, Ameisenlaufen erkennen. Objektiv sind vor allem Störungen der Sensibilität sowie Veränderungen der Reflexe, Druckschmerzhaftigkeit der Nervenstämme und eine Verminderung der faradischen und galvanischen Erregbarkeit, Schwäche der Muskulatur bis zu Lähmungen (10% nach RANELLETTI) nachzuweisen. Die neuritischen Zeichen treten meist nicht vor 6 Monaten vom Beginn der CS_2-Exposition an gerechnet auf (V. D. HEYDT).

Durch die Polyneuritis wird die Muskulatur der unteren Extremitäten, besonders die vom Nervus peronaeus und Nervus tibialis versorgte, bevorzugt befallen, weniger häufig die der oberen Extremitäten. Die eher als selten angesehene Neuritis N. optici wurde von vereinzelten Beobachtern häufig festgestellt (BESNIER, RANELLETTI).

Zu stärkeren Atrophien der großen Extremitäten-Muskulatur kommt es nur ausnahmsweise. Hingegen sollen Atrophien der kleinen Handmuskulatur häufig zu verzeichnen sein. Auch sind die echten vollständigen peripheren Lähmungen eine Seltenheit. Am Stamm wurden neuritische Veränderungen bis auf abgeschwächte Bauchdeckenreflexe bisher nicht beschrieben. Das Lasèguesche Zeichen ist nur vereinzelt positiv, während nach V. D. HEYDT Druckdolenz des Nervus ischiadicus häufig ist.

Unter den Begriff der Polyneuritis werden oft andersartige Veränderungen eingereiht. So beruht ein Teil der mit Verhärtungen einhergehenden Muskel-

schmerzen, der Schwäche und des Gefühls von Steifigkeit wohl auf der *Myopathia sulfocarbonica*, die von italienischen Autoren wiederholt beschrieben wurde und durch Vigliani ihre histologische Bestätigung erhalten hat.

In den Vordergrund rückten in der letzten Zeit die *cerebralen Erscheinungen*. Man hat dabei scharf zu trennen zwischen dem Syndrom des *akuten exogenen Reaktionstypus* (Bonhoeffer), der unter dem Bilde einer akuten Psychose in den ersten 3 Monaten der CS_2-Exposition auftritt und eine gute Prognose hat, und dem *psychoorganischen Syndrom* (Bleuler). Nur dieses gehört zur chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung.

Während man früher verschiedene Arten der Psychosen und ihrer Manifestationsformen zu differenzieren versuchte, zeigte es sich immer deutlicher, daß den Veränderungen eine organische cerebrale Schädigung zugrunde lag im Sinne des organischen Psychosyndroms. Dieses ist für die oben angeführten Erscheinungen wie Affektlabilität, Depression, Gedächtnis- und Merkfähigkeitsverminderung, Charakterveränderung verantwortlich zu machen. Da es sich aber, wie auch histologisch nachgewiesen wurde, um eine diffuse Schädigung handelt, werden auch motorische Zentren, Stirnhirn und vor allem das Stammhirn befallen. Das parkinsonähnliche *strio-pallidäre Syndrom* mit spastischem Gang, mimischer Starre, Tremor (Trias nach Holstein) trägt den Namen Quarelli-Syndrom. Die Häufigkeit dieses Syndroms ist nach den Beobachtern, die überhaupt das Bild des psychoorganischen Syndroms zu Gesicht bekommen, groß (nach Quarelli 30%, nach Lewey etwa 20%). Andererseits hat z. B. Nunziante Cesàro, der nur leichtere Fälle von Schwefelkohlenstoffvergiftung sah, trotz intensivster Beschäftigung mit dieser Vergiftungsart noch nie ein strio-pallidäres Syndrom beobachtet. Man kann schätzen, daß etwa $^1/_3$—$^1/_5$ der Patienten mit psychoorganischen Erscheinungen auch Symptome der extrapyramidalen Beteiligung aufweisen. Je schwerer die cerebrale Schädigung ist, um so häufiger sind auch die extrapyramidalen Störungen festzustellen. Nicht allzu selten wird ein Thalamussyndrom gefunden.

Das *psychoorganische Syndrom* kann nur angedeutet sein, es kann aber auch zum schwersten geistigen Zerfall bis zur Demenz führen und hat dann eine ungünstige Prognose. Es handelt sich hier um eine toxische Encephalose, von der auch — histologisch nachgewiesen — das Kleinhirn betroffen wird. Ein eigentliches cerebellares Syndrom beschrieben Garde et coll.

Histologisch sind bei der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung im Hirn fettige Degeneration der Ganglienzellen und Chromatolyse, im Kleinhirn Chromatolyse in den Purkinje-Zellen, im Rückenmark und in den peripheren Nerven Zerfall der Markscheiden, kurz diffuse Veränderungen im ganzen Nervensystem bekannt.

Gastrische Erscheinungen sind einerseits als vegetativ-nervöses Frühsymptom der subakuten Vergiftung, andererseits als chronische Beschwerden bei der chronischen Intoxikation zu finden. Zuerst wiesen italienische Autoren auf die Häufigkeit von Magenbeschwerden hin. Dann hat Weise durch systematische Untersuchung an 100 CS_2-exponierten Arbeitern nachweisen können, daß bei Viscosearbeitern gastrische Erscheinungen häufiger sind als bei einer Belegschaft in einem anderen Textilbetrieb.

Die *Blutveränderungen* sind gering. Eine Hypercholesterinämie wird von Lewey beschrieben, der bei 54 von 120 Viscosearbeitern eine

Erhöhung des Cholesterins um durchschnittlich 34% gegenüber einer Kontrollgruppe fand.

Die *Augensymptome* sind heterogener Art.

Die bekannten „Spinneraugen" mit Conjunctivitis und Keratitis sind mehr Folge von Schwefelwasserstoff und Säuren als eine direkte CS_2-Wirkung. Immerhin kann die durch CS_2 bedingte Hypästhesie der Cornea, die sich auch in einer Herabsetzung oder dem Verschwinden des Cornealreflexes zeigt, begünstigend wirken.

Auf die Bedeutung der Retinitis angiospastica, oft mit kleinen Blutaustritten einhergehend, wies in letzter Zeit besonders Nunziante Cesàro hin. Er legte gleichzeitig größtes Gewicht auf den Netzhautarteriendruck (NAD), der erhöht sein kann, ohne daß der Blutdruck Veränderungen aufweist. Man findet auch teilweise sklerotische Netzhautveränderungen. Die Tension des Bulbus bewegt sich in subnormalen Werten. Amblyopien flüchtiger Art wurden hie und da beobachtet. Die Neuritis retrobulbaris soll nach Ranelletti, Besnier, Derobert häufig sein.

Die meisten Autoren maßen normale Blutdruckwerte (Merlevede), während vereinzelte Blutdruckerhöhungen fanden (Gsell, Attinger, Lewey, Vigliani und Cazzullo, Nunziante Cesàro et coll).

Zeichen von *Arteriosklerose* wurden besonders in letzter Zeit beobachtet. Lewey fand bei den von ihm untersuchten Viscosearbeitern eine Häufung von Arteriosklerose. Attinger fiel die Rollbarkeit der Arterien auf. Vigliani und Cazzullo betrachten die Arteriosklerose als wesentlichen Bestandteil der chronischen CS_2-Intoxikation. Auf weitere Einzelheiten werden wir später eingehen.

Wenn auch einige schwere Dauerschädigungen nach CS_2-Einwirkung bekannt wurden, so wurde doch allgemein die *Prognose* der Schwefelkohlenstoffvergiftung als relativ gut angesehen. Jordi berichtete 1943 über 60 Intoxikationsfälle der Schweiz. Unfallversicherungsanstalt, von denen alle bis auf einen geheilt wurden.

III. Das neue vasculäre Spätsyndrom

In dem vorangehenden kurzen Überblick über die bekannte Symptomatologie der Schwefelkohlenstoffvergiftung haben wir, um Wiederholungen zu vermeiden, gewisse Besonderheiten, wie die Art der Gefäßveränderungen, die Hypertonie, den Charakter der cerebralen Erscheinungen und dann die Nierenaffektion nur gestreift oder überhaupt nicht erwähnt. Nach unserer Auffassung gehören diese Veränderungen zu einem bisher noch nicht genügend scharf umrissenen Syndrom der chronischen Schwefelkohlenstoffeinwirkung, das im folgenden Abschnitt darzustellen, wir uns zur Aufgabe gesetzt haben. Die Berechtigung zur Herausstellung eines neuen Syndroms gibt uns die persönliche Beobachtung von 6 Vergiftungsfällen, die wir an der Medizinischen Klinik St. Gallen, damals unter der Leitung von Prof. Gsell, untersuchten und zu begutachten hatten.

1. Kasuistik[1]

Die Krankengeschichten der 6 Fällen seien vorangestellt:

Fall 1. L., Willi, 1904—1950, Arbeiter in einer Kunstfaserfabrik. J.-Nr. 146/50, z. T. publiziert von Gsell.

Familienanamnese. Mutter 50j. an Lungenblutung gestorben. Sonst nichts Auffälliges.

Persönliche Anamnese. War nie ernstlich krank.

Arbeitsanamnese. Seit 1933 ist Pat. Viscosearbeiter. Er arbeitete in der Sulfidierung an der Baratte, wo die Alkalicellulose durch Schwefelkohlenstoff sulfidiert wird. L. hatte die Baratten zu entleeren und zu reinigen. Dabei mußte er den Kopf in die Trommel stecken. Die Trommel war vorher während 5 min unter Vakuumsog gesetzt worden, doch waren auch nach weiteren 5 min Druckausgleich in der Trommel noch erhebliche CS_2-Mengen. Zudem hatte L. häufig Reparaturen an den Ventilen der Zuleitung zu besorgen, wobei eine reichliche Einatmung von CS_2 nicht vermeidbar war.

Jetziges Leiden. Während der Arbeit bemerkte Pat. hin und wieder einen Rauschzustand mit Kopfschmerzen, besonders nach der Trommelreinigung. Die Beschwerden verschwanden an frischer Luft bald wieder.

1944 langsamer Beginn der Beschwerden mit *Müdigkeit, Magendruck, Appetitlosigkeit.* 1945 kamen *Aufstoßen, Erbrechen, Schlaflosigkeit,* starke *Reizbarkeit, Angstträume* hinzu. *Gewichtsabnahme* innerhalb eines Jahres etwa 5 kg. Im Oktober 1945 fiel das ungenaue Arbeiten des Pat. in der Fabrik auf, so daß er versetzt wurde. Im November meldete sich Pat. für mehrere Wochen krank. Seit Juli 1946 voll arbeitsunfähig. Im August 1946 Begutachtung in einer psychiatrischen Klinik. Pat. klagte über Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Gedächtnisschwäche, *Abnahme des Sehvermögens, Alkoholintoleranz, Schwächegefühl* sowie *Ameisenlaufen* in Armen und Beinen. Lästiges *Taubheitsgefühl* in den Füßen. Daneben *Potenzverlust, Magendruck, Herzklopfen.*

Objektiv fielen breitspuriger Gang und zittrige Schrift auf. Man fand eine *Polyneuritis* mit mittelschweren motorischen wie sensiblen Ausfällen, rechtsseitiger Hypoglossuslähmung, Übererregbarkeit des Acusticus, Anisokorie, Nystagmus, Schwäche der Beinmuskulatur und des Erector trunci, Ataxie, fehlende Achillessehnenreflexe (ASR), verwaschene Sprache. Weiter bestand ein *organisches Psychosyndrom* mit starker Veränderung des Denkens und der Affektivität, so daß die intellektuelle Leistungsfähigkeit derjenigen eines schwer Schwachsinnigen entsprach. Verstumpfung. Grundloser Wechsel von Lachen und Weinen, depressive

[1] Die spezialärztlichen Untersuchungen wurden durch die Augenklinik (Chefarzt P. D. Dr. A. Bangerter), durch die Ohrenklinik (Chefarzt Dr. H. Vetter) des Kantonsspitals St. Gallen durchgeführt. Die Autopsiebefunde stammen aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen, das erst unter Leitung von Prof. E. Uehlinger und jetzt unter Prof. H. Zollinger steht. — Ihre Hilfe hat zur Abklärung des Krankheitsbildes beigetragen. Dem jetzigen Chefarzt der Med. Klinik St. Gallen, Herrn Prof. Dr. R. Hegglin, bin ich für ergänzende Mitteilungen zu großem Dank verpflichtet. Desgleichen danke ich dem Gewerbearzt der SUVA, Herrn Dr. A. Boshard, für die Überlassung der Versicherungsakten. — Die Direktion der Fabrik Heerbrugg-Widnau der Société de la Viscose Suisse, besonders der Personalchef Herr E. Hoffmann, hat uns schon früher durch Auskünfte und Hinweise bei der Untersuchung von Viscosearbeitern in dankenswerter Weise unterstützt. Sie hat uns auch durch eine Fabrikbesichtigung und durch Überlassung von Fachliteratur gestattet, uns mit dem Viscoseverfahren vertraut zu machen, wofür ihr bestens gedankt sei.

Grundstimmung. Diese Veränderungen bewirkten volle Invalidität. Als weitere Befunde wurden eine *hyperacide Gastritis* mit Anstieg der freien Säure auf 104 und eine *Nierenaffektion* mit *Hypertonie* zwischen 170/100 und 180/110 mm Hg gefunden. Im Urin Eiweiß von 2—5‰, einzelne Erythrocyten im Sediment. Beim Wasserversuch schwankte spez. Gewicht zwischen 1002 und 1020. Leichte periphere Ödeme. Rest-N variierte zwischen 32 und 44 mg-%. Hypoproteinämie von 5,6 g-%. Im Augenhintergrund bds. Blutungen, Kupferdrahtarterien, leichtes Papillenödem; Visusverminderung. Liquor: Eiweißerhöhung.

Der Patient kam im Oktober 1946 erstmals in unsere Klinik und wurde dann 1947 zweimal und 1948 und 1950 je einmal kontrolliert.

Klinikeintritt 14. 10. 46. Befund: Schwer organisch *dementer*, blasser Mann in schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand. Macht ungenaue Angaben, erkennt die Situation nicht. Gedächtnis schlecht. Augen: re. Pupille infolge früher durchgemachter Iridocyclitis etwas entrundet. Visus bds. 0,5. Licht- und Konvergenzreaktion normal. Papille leicht ödematös. Venen gestaut. Arterien zum Teil mit Kaliberschwankungen, zum Teil Kupferdrahtarterien. Massenhaft Petechien und auch gröbere Blutungen peripapillär. NAD 85—90 g. Diagnose: *Retinitis haemorrhagica* (Nephritis, Stadien I—II), alte Iritis. Gebiß: cariös, lückenhaft. Zahnaufnahmen zeigen Granulome. Zunge weicht nach rechts ab. Struma nodosa. Herz auskultatorisch o. B. Lungen perkussorisch und auskultatorisch normal. Thoraxdurchleuchtung: Herz etwas nach links verbreitert, aortal konfiguriert, Lungen normal transparent. *Blutdruck 180/105 mm Hg*, Puls um 80, regelmäßig. Abdomen unauffällig. Waden druckschmerzhaft, keine Atrophie. Patellarsehnenreflexe (PSR) bds. lebhaft. *ASR bds. nicht auslösbar.* Keine Reflexe der Babinskigruppe. Sprache verwaschen. Hirnnerven frei mit Ausnahme einer *Rechtsabweichung der Zunge.* Obere Extremitäten zeigen normale Kraft, Fehlen des Radiusperiostreflexes. Ausgesprochene *Schwäche der Rückenmuskulatur beim Aufrichten.* Kraft in Oberschenkel-Streckern und -Beugern bds. deutlich herabgesetzt, ebenso die Kraft der Unterschenkelextensoren. Keine Muskelatrophie. Positionsversuch o. B. Knie-Hacken-Versuch unsicher. Finger-Finger- und Finger-Nasenspitzenversuch deutlich ataktisch, unsicher. Gewisse *Apraxie* beim Zuknöpfen. *Sensibilität* für stumpf und spitz in den proximalen Bezirken von Armen und Beinen stark *vermindert*, weniger deutlich in den distalen Partien. Lagesinn erhalten. Romberg unsicher. *Gang* breitspurig *ataktisch.* Senkung 23/55 mm W., *Rest-N* erst 32 mg-%. Hb 74%, Leuko 6000, davon 3% Mono, sonst normale Verteilung. *Urin:* Spez. Gewicht 1012, Zucker neg. *Eiweiß* zwischen 1—2‰ schwankend. Im Urinsediment *mäßig viele Erythrocyten*, wenig Leukocyten.

Diagnose. Chronische Schwefelkohlenstoffvergiftung, Nephritis chronica, Granulome der Zähne.

Während eines 2monatigen Klinikaufenthaltes trat keine wesentliche Veränderung des Zustandes ein, einzig schien die rohe Kraft etwas besser zu sein. Nach der Klinikentlassung war Pat. zu Hause. Konnte mit dem Stock kleine Strecken gehen, verspürte aber bald Krämpfe in den Waden, *Einknicken in den Knien* und Muskelzittern. Hatte viel Magenbeschwerden, erbrach gelegentlich. Starke Abnahme der Sehkraft. Gewöhnlicher Druck konnte nicht mehr gelesen werden.

Kontrolle vom 28. 3. 47. Unveränderte Affektlabilität, Urteilsschwäche. Gewicht um 1 kg abgenommen. Allgemeinstatus unverändert. Leichte Knöchelödeme. Leichte Atrophie der rechten Zungenhälfte. Hypoglossusparese rechts. Rohe Kraft der Muskulatur deutlich besser. PSR gesteigert, Klonusschläge links. Fehlen der ASR. Sensibilitätsstörung gebessert. *Ataxie eher ausgesprochener. Blutdruck 180/100 mm Hg.* Im EKG starke T-Abflachung in Abl. I mit angedeuteter ST-Senkung. Augenärztlicher Befund: Visus o. d. 0,6, o. s. 0,4. Starker mittel-

schlägiger *Nystagmus* beim Seitwärtsblicken, Pupillenstörung. Partielle Akkomodationslähmung. Einzelne hintere Synechien. Fundus: Papille o. B. Arterien mit Kaliberschwankungen. Keine herdförmigen Veränderungen, keine größeren Blutungen mehr. Senkung 15/37 mm W., Hb 80%, Leuko 7200, keine Monocyten. Rest-N 36 mg-%, Xanthoprotein 26 E. Urin: Spez. Gewicht bis 1014. Eiweiß bis 5‰. Zucker negativ. Im Urinsediment viele Erythrocyten, wenig Leukocyten.

Kontrolle 23. 10. 47. Immer noch unsicherer Gang. *Gefühl der toten Hand* links. Vertrug Alkohol weiterhin nicht. Gewicht konstant. Es gehe etwas besser, sehe besser, habe keine Schmerzen mehr. das Gedächtnis habe sich etwas erholt.

Befund: Im Prinzip ähnlich wie bei letzter Untersuchung. Blutdruck 180/100 mm Hg. *Rest-N 44 mg-%*, Serumeiweiß 6,8 mg-%. Urin: Esbach bis 15‰, im Konzentrationsversuch Anstieg des spez. Gewichts auf 1022.

Diesmal wurde erstmals von Prof. Gsell ein Kausalzusammenhang zwischen Nierenaffektion und CS_2-Intoxikation angenommen und der Patient an der Jahresversammlung der Gesellschaft für Unfallheilkunde vorgestellt.

Nach der Entlassung bis zur nächsten Kontrolluntersuchung war L. zu Hause, war wegen seines intellektuellen wie körperlichen Zustandes voll arbeitsunfähig. Das Befinden sei etwa stationär geblieben, das Gehen habe sich nicht gebessert. Schmerzhafte Wadenkrämpfe traten noch hie und da auf. Schmerzempfindung in den Füßen sei vermindert gewesen. Pat. könne jetzt die Zeitung wieder lesen.

Kontrolluntersuchung vom 13. 12. 48. Allgemein-Eindruck und -Untersuchung wie früher. Keine Muskelatrophien trotz verminderter Kraft der Beinmuskulatur. PSR gesteigert mit Klonus links. ASR fehlen. Keine Reflexe der Babinskigruppe. Starke Ataxie, Gang unsicher, breitspurig. Sensibilität recht gut. Blutdruck 180/100 mm Hg. Senkung 6/18 mm W., Hb 80%, Leuko 9500, davon 4% Mono. *Rest-N 60 mg-%*, Cholesterin 151 mg-%, *Gesamteiweiß 5,4 g-%*. *Urin:* spez. Gewicht 1009, *Eiweiß 5‰*. Urinsediment: wenig Erythrocyten, spärliche Leukocyten, einzelne hyaline Cylinder. Zucker negativ. Wasserversuch: spez. Gewicht zwischen 1000 und 1014. Augen: Nystagmus, Akkomodationslähmung. Fundus: enge, geschlängelte Arterien, Gunn +, vereinzelt petechiale Blutungen.

Nach Entlassung ging es Pat. 14 Monate ziemlich gleichmäßig. Die Klagen bezogen sich besonders auf starke Unsicherheit beim Gehen, Schwäche in den Beinen, Taubheitsgefühl, Schlafstörung und rasche psychische Erregbarkeit.

Kontrolluntersuchung vom 8. 2. 50. Gesicht etwas gedunsen, keine Ödeme. Gedächtnis relativ gut. Sprache verwaschen. Grundstimmung euphorisch. Reflexbild wie früher, Gang sehr unsicher. Deutliche Ataxie. Keine Muskelatrophien. Sensibilität: Spitz-stumpf an Füßen nicht richtig unterschieden, sonst normale Verhältnisse. *Blutdruck 200/165*, bei späteren Kontrollen 200/125 mm Hg. Im EKG neg. T_1 mit ST-Senkung als Ausdruck der Linksüberlastung. Senkung 35/65 mm Hb 68%, *Cholesterin 162 mg-%*, *Rest-N 64 mg-%*, *Gesamteiweiß 5,5 g-%*, Calcium 7,1 mg-%. *Urin: Eiweiß 3—12‰*, Sediment: wenig viele Leukocyten, wenige Erythrocyten. Im Wasserversuch *spez. Gewicht 1000—1016*. Zucker im Urin immer negativ. *Fraktionierte Magenausheberung* ergab Hyperacidität mit freier HCl bis 105 und Gesamtacidität bis 115 nach Coffeinprobetrunk. Augen: Herabgesetzte Hornhautsensibilität. Im Fundus enge Arterien, keine Blutung. — *Lumbalpunktion:* Druck 290 mm. Liquor klar, auf Jugularisdruck Anstieg der Liquorsäule. Zellen 3/3, Nonne Sp., Pandy (+), Zucker 81 mg-%, Wa.R. negativ. *Gesamteiweiß 42 mg-%*, Globulin 12 mg-%, Albumin 30 mg-%, Eiweißquotient 0,4. Goldsolkurve normal.

Nach der letzten Untersuchung war Pat. wieder zu Hause. Am 19. 8. 50 kam er auswärts ad exitum.

Die *pathologisch-anatomische Diagnose* (gekürzt) lautete (Prof. UEHLINGER): Chronische Schwefelkohlenstoffvergiftung. *Schwefelkohlenstoffencephalose* mit Gehirnatrophie und *Arteriosklerose von Gehirn und Rückenmark*. Hochgradige Kachexie, Überalterung, Haarausfall. Vasculäre Schrumpfnieren: *Glomerulosklerose Kimmelstiel* (Nierengewicht 180 g), *Arteriosklerose* von Milz, Nebennierenkapsel und der submukösen Magenarterien. *Hämorrhagische Schleimhauterosionen* mit Arrosion einer submukösen sklerotischen Arterie mit *Verblutung in den Magen*. Blutungsanämie der Organe bei chronischer nephrogener Anämie. Hochgradige konzentrische Hypertrophie der linken Herzkammer. Diffuse Myokardfibrose. Allgemeine Arteriosklerose mit Geschwürsbildung in der Bauchaorta. Mäßige Eosinophilie des Hypophysenvorderlappens. Gut fetthaltige Nebennierenrinden. Mäßige Hyperplasie der Epithelkörperchen. Geringe partielle Hodenatrophie. Periphere Verfettung der Leber. Entzündliche Schwellung und Hämosiderose der Milz. Mediasklerose.

Epikrise. Ein 46jähriger, früher gesunder Mann arbeitete von 1933 bis 1945 während 12 Jahren in einem Viscosebetrieb an der Baratte, wo er ständig CS_2-Dämpfen ausgesetzt war. Während der Arbeit zeigten sich gelegentlich leichte akute Vergiftungserscheinungen durch CS_2-Einwirkung als Kopfschmerz mit mäßigem Rauschzustand. 1944 traten die ersten Zeichen der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung mit Müdigkeit, Anorexie, Magendruck, später Erbrechen, Gewichtsverlust, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Vergeßlichkeit, Alkoholintoleranz, Angstträumen, Impotenz auf. Seit Mitte 1946 war der Patient voll arbeitsunfähig. Man fand bei ihm eine *Polyneuritis* mit motorischen und sensiblen Ausfällen, Ataxie, sodann die Zeichen eines *psychoorganischen Syndroms* mit schwerster Schädigung der mnestischen und intellektuellen Funktionen. Als Vergiftungsfolge bestand weiterhin eine *chronische hyperacide Gastritis*. Schließlich wurde während 4 Jahren eine *hypertensive Nephropathie* mit Albuminurie und progredient gestörter Ausscheidung bis zur Retention von harnpflichtigen Substanzen beobachtet. Eine *capillartoxische Gefäßaffektion* wurde nach dem Augenbefund vermutet. Ein Zusammenhang der Nierenaffektion mit der Schwefelkohlenstoffvergiftung, die zunächst das Bild der Nephritis chronica bot, wurde angenommen.

Während Polyneuritis und psychoorganisches Syndrom nach der Entfernung aus dem toxischen Milieu eher eine leichte Besserung erfuhren, erwiesen sich Nierenleiden und Magenaffektionen progredient. Letztere führte schließlich indirekt über das Bild der Gastritis erosiva zur tödlichen Magenblutung. Die *Obduktion* ergab eine Encephalose, eine generalisierte Arteriosklerose, auch im Bereich der Magenschleimhaut und der Nieren, wo eine intercapilläre Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson gefunden wurde, sowie eine *Mediasklerose*.

Die folgenden Fälle 2—6 können aus Platzgründen nur epikritisch wiedergegeben werden. Einzelheiten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Fall 2. L. Adolf, ein 51jähriger Viscosearbeiter, der 25 Jahre lang in der Spinnerei und Wäscherei beschäftigt war, erkrankte nach 15 Jahren Arbeit im

Viscosebetrieb an einer toxischen Neuritis retrobulbaris. Zu dieser Zeit stellten sich die ersten Allgemeinsymptome einer *chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung* ein mit Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Erregbarkeit, innerer Unruhe. Später kamen Alkoholintoleranz, Impotenz, Vergeßlichkeit, erneute Visusabnahme, Kopfschmerz und Desorientiertheit hinzu. Unterschenkelödeme bestanden während $^1/_2$ Jahr vor Klinikeintritt.

Neben den Zeichen eines schwersten zur Demenz führenden psychoorganischen Syndroms mit pathologischem Liquorbefund fand sich eine hypertensive Nephropathie mit Albuminurie, Mikrohämaturie, Rest-N-Erhöhung. Die Folge davon war eine Hypoproteinämie. Die *Arterien* zeigten *sklerotische Veränderungen* in Form von reichlichen Kalkeinlagerungen. Unter fortschreitendem geistigen und körperlichen Zerfall kam der Patient an den Folgen einer Aspirationspneumonie ad exitum.

Die *Obduktion* ergab eine *Schwefelkohlenstoffencephalose* mit Abbauerscheinungen vor allem an den Stammganglien, Verkalkung der Thalamusgefäße. Arteriosklerose verschiedener Organe. Glomerulosklerose Kimmelstiel, Mediaverkalkung der Gliedmaßenarterien. Bronchopneumonie.

Fall 3. K. Franz. Seit $24^1/_2$ Jahren war der 44jährige K. in einer Viscosefabrik tätig. Er arbeitete erst in der Wäscherei, seit 1942 in der Spinnerei beschäftigt, teilweise als Kontrolleur-Stellvertreter. Er hielt sich hauptsächlich zwischen den Spinnmaschinen auf, mußte auch zum Einziehen abgerissener Fäden die Glasverschalung der Spinnmaschinen öffnen und sich über das Fällbad beugen. Wurde als tüchtiger und fleißiger Arbeiter bezeichnet. Die Schwefelkohlenstoff-Analysen im Betrieb ergaben:

	Bei den Waschkesseln mg/m³	Zwischen Maschinen mg/m³
24. 11. 1942		126
25. 11. 1942	148	117
7. 12. 1942	172	148
1943	50—118	48—98
1944	58—128	61—109

K. erkrankte nach etwa 15jähriger Tätigkeit an Magenbeschwerden mit Erbrechen, Müdigkeit, Reizbarkeit, Alkoholintoleranz. 1948 stellten sich Gehbeschwerden mit Unsicherheit und schwankendem Gang ein. 1949 kamen ziehende Schmerzen und Schwäche in beiden Armen hinzu. Starker Rückgang des Gedächtnisses, depressive Grundstimmung, Schwierigkeit beim Sprechen. Klinisch fand sich ein schweres *psychoorganisches Syndrom* mit Schädigung des pyramidalen und extrapyramidalen Systems *(Quarelli-Syndrom)*, eine leichte Polyneuritis (Akkommodationsstörung, Wadenschmerzen und Facialisparese) (Abb. 1). Diese Erscheinungen wurden als sichere Zeichen einer *chronischen Schwefelkohlenstoffintoxikation angesehen*. Eine *hypertensive Nephropathie* mit starker Albuminurie, Mikrohämaturie und leichter Rest-N-Erhöhung konnte ebenfalls CS_2-Folge sein. Radiologisch bestand eine *Mediasklerose*. Der Patient starb unter dem Bilde eines apoplektischen Insultes. Die *Obduktion* ergab eine Schwefelkohlenstoffencephalose mit starker Stammhirnbeteiligung, eine Arteriosklerose, eine *Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson* sowie eine geringe Polyneuritis. Die direkte Todesursache war eine Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Fall 4. F. Emil. Bei dem 64 Jahre alt gewordenen Viscosearbeiter traten nach 15jähriger CS_2-Exposition (CS_2-Konzentration im Spinnsaal zwischen 15 und 106 mg/m³, meist 50—70) erstmals mit 45 Jahren unklare „rheumatische"

Beschwerden mit Schmerzen auf. 3 Jahre später Klagen über Schmerzen und Parästhesien im linken Unterschenkel, im Sinne einer Claudicatio intermittens, ohne daß objektiv ein Befund erhoben werden konnte. 1944 im Militärdienst eine mäßige arterielle Durchblutungsstörung des linken Unterschenkels festgestellt, Tachykardie, Hypertonie von 160/100 mm. Pat. war sehr aufgeregt und reizbar, so daß es zu Streit kam, litt unter wahnähnlichen Verfolgungsideen. 1949 plötzlich sehr flüchtige Unfähigkeit, das rechte Bein zu belasten wegen lähmungsähnlichem Zustand. 1951 Paraesthesien auf ganzer linker Körperseite. Klinisch Hypertonie, Arteriosklerose, Dysbasia arteriosclerotica festgestellt. Ein Jahr später hat sich ein *psychoorganisches Syndrom* mit Zeichen der *Stammhirnaffektion* entwickelt. Nach weiteren 7 Monaten schwere psychoorganische Störungen und Zeichen eines Stammhirnsyndroms bei *Arteriosklerose* und mäßiger *Hypertonie* (165/85—204/120 mm). Eine *CS_2-Intoxikation* wird angenommen auch im Hinblick auf die Anamnese, nach der sich im Laufe von 14 Jahren bei relativ frühem Beginn (45 Jahre) die verschiedenen Symptome entwickelten.

Retrospektiv handelt es sich um ein CS_2-bedingtes Stammhirnsyndrom (Quarelli-Syndrom), auf das die 1939 und 1943 nicht objektivierbaren, da neben einer fraglichen Neuritis vorwiegend zentralnervösen Erscheinungen zurückgingen. Die arteriosklerotische Durchblutungsstörung ist ein Begleitprozeß, der aber das Krankheitsbild, die Hemiparaesthesie, den frühzeitigen Beginn nicht erkären konnte. Die leichten und sehr flüchtigen apoplektiformen Insulte 1949 und 1952 sprechen ebenfalls für eine diffuse vasculäre Encephalopathie, wie sie nach Schwefelkohlenstoff-Exposition im Sinne einer Encephalose auftreten kann.

Die *Obduktion* ergibt neben einer diffusen Arteriosklerose einen vasculär bedingten Status lacunaris besonders im Bereich der Stammganglien, eine *Mediasklerose* und thrombotische Gefäßverschlüsse an Coronarien und Beinarterien. Die Ursache der schweren Arteriosklerose kann aus der Sektion nicht mit Sicherheit abgeleitet werden. Eine schwere Nierenbeteiligung oder eine Polyneuritis lagen nicht vor.

Fall 5. H. Anton. Ein 54jähriger Viscosearbeiter war von 1926—1946 im Spinnsaal tätig, wo er erheblichen Schwefelkohlenstoffdämpfen ausgesetzt war, seit 1946 in der Rollenpoliererei weniger Kontakt. Die ersten Erscheinungen setzten 1941 mit Gehbeschwerden und Beinschmerzen während 6 Wochen, wahrscheinlich als Ausdruck einer Polyneuritis ein, von der sich Pat. aber relativ gut erholte. 1945 leichte Facialisparese und schwere Zunge. Langsam zunehmende Charakterveränderung mit Reizbarkeit, Antriebsarmut, depressiver Grundstimmung. 1951 Gehstörungen mit schwankendem Gang, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit. Mußte Arbeit aufgeben. Klinisch fanden sich als Folge einer chronischen *Schefelkohlenstoffvergiftung* ein in Demenz ausgehendes *psychoorganisches Syndrom*, eine *Polyneuritis* und Zeichen einer *vasculären Affektion* mit verengten Netzhautarterien, einem auf 90 erhöhtem Netzhautarteriendruck, starren Radialarterien, leichter *Hypertonie* und geringer Albuminurie. Die Demenz blieb im Laufe der Jahre bestehen. Es kamen Inkontinenz und 1955 nochmals ein kleiner cerebraler Insult hinzu.

Fall 6. K. Alois. Bei einem 58jährigen Viscosearbeiter, der seit 1926 25 Jahre in einem Viscosebetrieb gearbeitet hatte, von denen er 23 Jahre in der Spinnerei, 2 Jahre im Kristallisationskeller und $^1/_2$ Jahr in der Putzgruppe tätig war, nahm nach etwa 12jähriger Tätigkeit das vorher schon geschädigte Gehör ab. 1948 stellten sich bei dem damals 52jährigen die ersten Zeichen einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit und einer Charakterveränderung mit zunehmender Interesselosigkeit bei Reizbarkeit ein. Bald kamen Gehbeschwerden, unsicherer Gang mit Schwanken wie bei einem Betrunkenen hinzu. Im Oktober 1951 leichter *apoplektiformer Insult* mit mäßiger Hemiparese links. Kopfschmerzen.

Tabelle 1. *Zusammenstellung der Befunde*

Fall Nr.	1. L. Willi	2. L. Adolf	3. K. Franz	4. F. Emil	5. H. Anton	6. K. Alois
Geburtsjahr	1904	1900	1906	1894	1896	1896
Viscosebetrieb	A	A	B	B	B	A
Arbeitsplatz	Sulfidier	Spinnerei, Wäscherei	Spinnerei, Wäscherei	Spinnerei	Spinnerei	Spinnerei
Jahre im Betrieb	$12^1/_2$	25	$24^1/_2$	27	25	25
Auftreten der I. Symptome nach Jahren	7	15	etwa 15	etwa 15	15	23
Alter bei 1. Untersuchung	42	51	44	57	55	56
Art der 1. Erscheinungen	Wadenschmerz	Neuritis optica	Gehbeschwerden	Wadenschmerz	Gehstörungen	Gehstörungen
Alter bei Tod	46	51	45	62		58
Psychoorganisches Syndrom	++	++	++	(+) ++	++	++
Grundstimmung	depressiv	depressiv	depressiv	depressiv	depressiv	depressiv
Pyramiden-Zeichen	–	–	+	–	–	–
Extrapyramidale Zeichen	–	(+)	(+)	+	(+)	+
Sprachstörung	+	–	+	+	+	(+)
Mediasklerose	+	+	+	(+)	+ ?	+
Retinopathie	+++	+	++	+	+	((+))
Conrealreflex	(+)	+	–	(+)	–	(+) ?
Nystagmus	+	+	–	–	–	(+)
NAD (g)	80—90		90	50	70—90	40
Neuritis optica	–	+	–	–	–	–
Polyneuritis	+	+	+	(+) ?	+	–
Hypertonie	180/105 200/125	175/100 195/130	175/125 210/135	180/85 200/115	190/110 150/110	160/80
Albuminurie (‰)	1—12	4	1—7	Spur	Spur	–
Mikrohämaturie	+	+	(+)	((+))	((+))	–
max. Spez. Gew.	1022	1018	1025	1020	1024	1020
Rest-N im Blut	32→64 mg-%	48 mg-%	48 mg-%	36 mg-%	28 mg-%	28 mg-%
Xanthoprotein-Reaktion	24 E	18 E	23 E		23 E	35 E
Cholesterin im Blut (normal 200 mg-%)	198 mg-%	209 mg-%	308 mg-%	200 mg-%	244 mg-%	186 mg-%

	290 mm	230 mm	180 mm	270 mm	150 mm	170 mm
Liquordruck 180						
Gesamt-Eiweiß (bis 30 mg-% normal) . .	42	68	48	40	60–>48	48–>40
Albumin/Globulin-Quotient (—0,5)	0,4 normal	0,5 pathologisch	1,0 pathologisch	normal	0,5—0,8 normal-pathologisch	0,4–>0,25 pathologisch
Goldsol					4/3	0/3
Zellen	3/3	8/3	2/3	17/3	+	+
Hydrocephalus (klin.) . . .						
Tod Jahre nach Beginn der 1. Symptome	6	11	12	16		5
Tod Jahre nach Invalidität	4	1	$1^1/_2$	4		2
Todesursache	Uraemie, Magenblutung	Pneumonie und Schlucklähmung	Pachymeningosis haem.	Myokardinfarkt, Coronarsklerose		Marasmus
Hirnatrophie	+	+ Stammhirn	—	Stammhirn		
Arteriosklerose	+	(+)	+	+		+
Arteriolosklerose	+	+	+	+		+
Mediasklerose	+	+	+	—		(+)
Glomerulosklerose	+	+	+	—		+
Kachexie	+	+	+	—	—	((+))?

Man fand neben den Symptomen eines psychoorganischen Syndroms einen spastischen Gang, starre Mimik, einen Hemitremor und einen Hydrocephalus internus, so daß bei der langen CS_2-Exposition die Diagnose auf eine chronische Schwefelkohlenstoffvergiftung mit schweren *psychoorganischem Syndrom* unter dem Bilde eines striopallidären Syndroms (QUARELLI) bei gleichzeitiger Arteriosklerose und *Mediasklerose* gestellt wurde. Unter fortschreitendem geistigem und körperlichem Zerfall kam der Pat. am 23. 5. 54 ad exitum.

Die *Obduktion* ergab eine hochgradige Hirnatrophie als Ausdruck einer toxischen *Encephalose*, einen Status lacunaris der Stammganglien, Arteriosklerose, Coronarsklerose, *Mediasklerose*.

2. Besprechung der Fälle

Unsere 6 Fälle haben die *Exposition* während vieler Jahre in einem schwefelstoffgefährdeten Betrieb gemein. Die Fälle 1, 2, 6 und 3, 4, 5 waren je in der gleichen Fabrik beschäftigt. Mit Ausnahme von Fall 1, der „nur" $12^1/_2$ Jahre im Viscosebetrieb arbeitete, blickten die anderen Patienten auf eine Arbeitszeit von 25 Jahren und mehr in der Kunstseidenfabrik zurück. Abgesehen von Fall 1, der an der Baratte arbeitete, waren alle in der Spinnerei,

Fall 2 und 3 auch in der Wäscherei beschäftigt. Es bestand somit bei allen Patienten ein jahrelanger Kontakt mit Schwefelkohlenstoff. Die Raumluftanalysen betrugen im Betrieb A, wo die Fälle 1, 2, 6 arbeiteten, in der Spinnerei in den letzten 8 Jahren zwischen 14 und 106 mg/m³, meist zwischen 50 und 70. Die Konzentration bei der Baratte ist uns nicht bekannt. Bei den 3 Fällen des Betriebes B schwankten die in den Jahren 1942 bis 1944 zwischen den Spinnmaschinen bestimmten Werte für CS_2 in der Raumluft zwischen 48 und 148 mg/m³. Die Verhältnisse waren in der Wäscherei etwa identisch. Berücksichtigt man noch, daß der Arbeiter in der Spinnerei beim Öffnen der Glasverschalung über dem Fällbad erheblich höheren Konzentrationen ausgesetzt ist, so bestand bereits aus gasanalytischen Überlegungen die Wahrscheinlichkeit einer chronischen CS_2-Vergiftung.

Zu den *ersten Erscheinungen* schwerwiegenderer Art kam es bei Fall 1 nach 7 Jahren, bei den Fällen 2, 3, 4, 5 nach 15 Jahren und bei Fall 6 nach 22 Jahren Exposition.

Abgesehen von einigen atypischen Erscheinungen, auf die noch später einzugehen sein wird, bieten unsere Fälle die *typische Symptomatologie* der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung. Mehr oder weniger ausgesprochene polyneuritische Erscheinungen wiesen die Fälle 1—5 in Form von Schwäche in den Beinen, ziehenden Schmerzen und Paraesthesien auf. Im Falle 4 halten wir das Eingeschlafensein des linken Unterschenkels, dem später eine Hyperaesthesie des Fußrückens und Eingeschlafensein der linken Körperseite folgte, nicht für Folge der immerhin auch nach vielen Jahren mäßigen Durchblutungsstörung, sondern für den Ausdruck einer leichten Polyneuritis oder vielleicht einer Stammhirnbeteiligung.

Eine nachgewiesene Neuritis optica fand sich nur im Falle 2, Nystagmus bei den Fällen 1, 2, 6, Verminderung des Cornealreflexes in den Fällen 1 und 2, in den Fällen 4 und 6 fraglich. Der Beginn war bei allen Patienten zunächst schleichend. Es begann bei allen mit Gangstörungen, wobei besonders der unsichere Gang auffiel. Leichte cerebrale, apoplektiforme Insulte hatten die Fälle 4—6, wobei es aber nie zu Bewußtseinsstörungen oder dem Vollbild des apoplektischen Insultes im Sinne eines Ictus apoplecticus kam. Die von der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung so bekannten allgemeinen Zeichen des psychoorganischen Syndroms mit Reizbarkeit, Affektlabilität, Schlaflosigkeit, Depression, Alkoholintoleranz zeigten alle Patienten. Fall 3 hatte langdauernde Magenbeschwerden, Fall 1 machte wiederholt leichte rauschähnliche akute Vergiftungszustände durch. Sprachstörungen zeigten alle Patienten bis auf Fall 2, der aber einer Schlucklähmung erlag, so daß auch hier bulbäre Symptome auftraten. Impotenz wurde bei den Fällen 1, 2, 4 und 5 beobachtet. Einen erhöhten Netzhautarteriendruck maß man bei den Fällen 1—3. Paresen stellten sich bei 5 Fällen ein.

Bei der in allen Fällen für Schwefelkohlenstoffeinwirkung schwer belasteten Arbeitsanamnese ließen sie Symptomatik und die Vorgeschichte bei unseren Patienten die Diagnose einer chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung stellen. In einigen Fällen ist sogar auch das Zusammengehen von Arbeit und toxischen Erscheinungen gut zu verfolgen. Der einzige Fall, der Zweifel aufkommen lassen kann, ob hier wirklich eine CS_2-Intoxikation vorlag, war Fall 4, bei dem die begleitende Claudicatio intermittens differentialdiagnostisch Schwierigkeiten machte. Nach dem Verlauf und der Schwere der Beschwerden vor dem Nachweis einer über Jahre recht benignen Durchblutungsstörung ist eine zentralnervöse oder neuritische Ursache der Hemiparaesthesie als Ausdruck einer chronischen CS_2-Intoxikation aber wahrscheinlich.

Wir zweifeln in keinem Falle an der Richtigkeit der bereits auf Grund der bekannten typischen Vergiftungszeichen gestellten Diagnose. Dies betonen wir deshalb, weil wir die zu besprechenden ungewöhnlichen zusätzlichen Veränderungen ebenfalls als Intoxikationsfolgen ansehen. Der angenommene Kausalzusammenhang gewinnt natürlich an Wahrscheinlichkeit, wenn neben gesicherter Exposition und der Kongruenz der Erscheinungen auch gleichzeitig andere, bisher bekannte Symptome der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung vorliegen. Bei dem schweren Krankheitsbild unserer Patienten handelt es sich nach unserer Ansicht somit um die Folgen einer chronischen Schwefelkohlenstoffeinwirkung, dessen Werdegang bekannten Beobachtungen entspricht, dessen Endzustand aber ungewöhnlich zu sein scheint.

Die von uns beobachteten Krankheitsbilder sind einander sehr ähnlich: Sie weisen die Zeichen einer Encephalopathie mit schwerstem *psychoorganischem Syndrom* auf, von denen nur Fall 1 keine Stammhirnbeteiligung erkennen ließ. Bei allen Fällen führte das schwere organische Syndrom unter auffällig raschem Zerfall der Persönlichkeit zur Demenz und Verblödung. 5 von 6 Patienten sind bereits gestorben.

Darüber hinaus zeigen die Fälle 1—3 ein fast identisches Syndrom, indem neben dem cerebralen Prozeß noch eine schwere *hypertensive Nephropathie* sowie eine *Mediasklerose* bestanden. Aber auch die Fälle 4 und 5 litten unter Hypertonie, jedoch ohne grobe Nierenbeteiligung, und die Fälle 4—6 hatten ebenfalls eine Mediasklerose. Man hat also den Eindruck, daß Arbeiter eines vergiftungsgefährdeten Betriebes *nach etwa gleichen Expositionszeiten* von 7—15 Jahren unter ähnlichen Umständen an einer Intoxikationsform erkrankten, dessen Vollbild die Fälle 1—3 boten, während die Fälle 4—6 nur einen Teil der Veränderungen aufwiesen.

3. Manifestationsformen des Spätsyndroms

Bevor wir zur Einordnung dieses Syndroms in den Rahmen der Schwefelkohlenstoffintoxikation übergehen, seien einzelne Manifestationen etwas eingehender besprochen, nämlich

a) die vasculär bedingte Encephalopathia diffusa sulfocarbonica,
b) die arteriellen Veränderungen,
c) die Mediasklerose,
d) die hypertensive Nephropathie.

a) Die vasculär bedingte Encephalopathia diffusa sulfocarbonica

Die bei Schwefelkohlenstoff-Vergifteten bekannten Veränderungen von Charakter und Intellekt mit Abstumpfung, Reizbarkeit, Affektlabilität, Neigung zu Depressionen werden von Borbély dem Bilde der toxischen Encephalose zugezählt. Man nahm bisher allgemein an, daß die organischen Hirnveränderungen die Folge einer direkten neurotropen CS_2-Wirkung seien. Bis vor wenigen Jahren wurden diese organischen Hirnveränderungen verglichen mit den Polyneuritiden als eher selten angesehen.

Unsere Patienten boten das Bild des schwersten psychoorganischen Syndroms, wobei auch pyramidale (Fall 3, Abb. 1) und extrapyramidale sowie Hirnstamm-Läsionen vorlagen. Der Ausgang in Demenz mit vollständiger Hilflosigkeit ist bedauernswürdig. Auffällig war dabei, daß die Patienten sich von ihrem Zustande nicht Rechenschaft ablegten. So wollte Fall 5 noch zur Arbeit fahren, obwohl er nicht einmal mehr wußte, wo der Arbeitsplatz war. Fall 6 begriff nicht, daß man ihn in der Fabrik nicht mehr beschäftigen konnte. Der Beginn war bei allen Fällen schleichend. Kleine apoplektische Insulte mit flüchtigen Paresen, aber ohne Bewußtseinsverlust, veranlaßten in den Fällen 4—6 das Aufsuchen des Arztes.

Bemerkenswert scheinen uns die objektiven *klinischen und Laboratoriumsbefunde*, die sonst nicht oder nur vereinzelt beschrieben wurden. Zunächst sei auf die *Liquorveränderungen* eingegangen.

Praktisch alle Untersucher waren sich bis dahin darüber einig, daß bei der chronischen CS_2-Intoxikation der Liquor unverändert sei. Schramm sah sogar bei einem Fall, der einen leichten apoplektiformen Insult durchgemacht hatte, normale Verhältnisse. Taeger führt den normalen Liquorbefund als differentialdiagnostisches Argument gegenüber der multiplen Sklerose an. v. d. Heydt fand wohl als erster in 12 von 15 Fällen von Polyneuritis eine leichte Eiweißvermehrung bei normalen Zellzahlen. Die allgemeinen Angaben von Scheller [77] über eine Eiweißvermehrung und der Hinweis von Baader [9] auf eine „häufige Eiweiß-Zell-Dissoziation" beziehen sich auf diese Beobachtung von v. d. Heydt. Lewey fand bei seinen Fällen den Liquor, wo er untersucht wurde, immer normal. Beim psychoorganischen Syndrom wurde bisher eine Liquorveränderung nicht beschrieben.

Die Eiweißvermehrung im Liquor unserer Patienten war bescheiden. Bei der Bestimmung des *Gesamteiweiß* nach der Methode von Kafka sind 30 mg-% oberste

Grenze der Norm. Die gefundenen Werte von 40—68 mg-% sind zwar nicht enorm hoch, aber doch *eindeutig verändert*. Auffällig schien uns auch die Neigung zur Globulinvermehrung, so daß der Eiweißquotient Globulin/Albumin, der unter normalen Bedingungen nicht über 0,5 liegt, zweimal überschritten wurde (Fälle 3, 5) und im Fall 2 0,5 betrug. Dies spricht gegen eine Eiweißerhöhung durch gesteigerte Gefäßpermeabilität, wie sie v. d. Heydt vermutete, und für eine selektiv gerichtete Verschiebung in der Eiweißfraktion. Die teilweise *pathologischen Goldsolkurven* belegen dies. Der Liquor gleicht in seiner Eiweißverschiebung der progressiven Paralyse, wo es ebenfalls zu einer Erhöhung des Quotienten als Folge degenerativer Prozesse mit Substanzverlust kommt (Demme). Bei entzündlichem oder Sperrliquor findet sich diese Verschiebung nicht. Wir nehmen daher an, daß die Liquorveränderung, die in den Fällen 3, 5, 6 eine Tendenz zum Absinken der Eiweißwerte bei der Kontrolle erkennen ließ, nicht die Folge einer Permeabilitätsstörung, sondern Ausdruck eines *Abbauprozesses des zentralen Nervensystems* ist. Die klinisch erkennbaren Schübe gehen mit einer Eiweißvermehrung im Liquor einher.

Die *Zellzahl* in der Rückenmarksflüssigkeit war in allen Fällen außer Fall 4, wo eine minimale Erhöhung auf 17/3 zu verzeichnen war, normal. Das Fehlen einer Pleocytose zeigt, daß es sich fast ausschließlich um degenerative Prozesse gehandelt hat. Nach Borbély kann aber auch bei primär degenerativen toxischen Prozessen eine „symptomatische Entzündung" entstehen. Ob die vereinzelt mitgeteilten Fälle von „Meningitis" nach CS_2-Exposition dazu zu rechnen sind, bleibe dahingestellt.

Abb. 1. Fall 3. Der Patient zeigt die typische Haltung des Psychoorganikers mit dem leeren Gesicht, spastischer Armstellung, unbeholfener Stockführung. (Aufn. 10. 2. 50)

Den Substanzverlust bei dem involutiven Vorgang des Gehirns muß man als recht beträchtlich einschätzen. Denn bei 4 unserer Fälle konnte ein *Hydrocephalus internus* mit Erweiterung der Seitenventrikel nachgewiesen werden (Fälle 1, 2, 5, 6); bei drei von ihnen wurde die Hirnatrophie autoptisch festgestellt, während das Pneumoencephalogramm bei zweien (Fall 5, 6) bereits klinisch eine starke Erweiterung der Seitenventrikel zeigte (Abb. 2). Die Konstanz der Hirnatrophie bei unseren Fällen sowie die sonstigen Kenntnisse bei toxischen Encephalosen (Borbély) scheinen uns den Zusammenhang zwischen der Genese des Hydrocephalus und der Schwefelkohlenstoffvergiftung zu beweisen. Wir nehmen somit eine sekundäre Erweiterung der Seitenventrikel nach chronischer CS_2-Einwirkung an. Außer uns registrierten Vigliani und Cazzullo zweimal einen Hydrocephalus

mittels Pneumoencephalographie, ohne sich über dessen Bedeutung auszusprechen. Nunziante Cesàro und Luccarelli sahen einen wahrscheinlichen Hydrocephalus im Arteriogramm.

In dem 5maligen Vorliegen von Stammhirnsymptomen bei unseren Patienten, das ja bei der chronischen CS_2-Vergiftung häufig ist, sehen

Abb. 2. Fall 6. Seitliche Aufnahme des Schädels nach Luftfüllung bei nach unten gekehrtem Gesicht. Die starke Erweiterung der Hinterhörner der Seitenventrikel ist gut erkennbar. (Aufn. 10. 10. 52)

wir ebenfalls ein Argument für die schwefelkohlenstoff-bedingte Genese des degenerativen Hirnprozesses.

Wie aus den Sektionsprotokollen hervorgeht, zeigten unsere obduzierten Fälle disseminierte Herde, die das Bild des Status lacunaris in allen Hirnteilen bewirkten. Die Hirngefäße ließen teilweise Arteriolo-, teilweise eine Arteriosklerose erkennen. Uehlinger bezeichnete die Veränderungen als „schwere cerebrale Gefäßschäden".

Es zeigt sich somit klinisch ein generalisiertes Betroffensein von Hirnmantel, Stammganglien und Hirnstammnerven mit Degenerationserscheinungen bei unseren Patienten, das stark an die Symptomatik der diffusen Arteriosclerosis cerebri erinnert, wobei aber das relativ jugendliche Alter (Durchschnitt 50 Jahre) gegen eine banale Sclerosis cerebri spricht. Da der Pathologe ausgedehnte arterielle Veränderungen fand, ist es sehr

wahrscheinlich, daß neben einem gewissen neurotoxischen Abbau vor allem Gefäßalterationen im Bereich von Arteriolen und Präcapillaren Ursache des schweren degenerativen Hirnprozesses sind. Im Gegensatz zu der früheren Anschauung halten wir demnach nicht die neurotoxische Wirkung, sondern *vasculär bedingte Veränderungen für das wesentliche Merkmal der durch Schwefelkohlenstoff bedingten Encephalopathie.*

Diese Auffassung der vasculär bedingten Encephalopathie hat dank der Arbeiten von ATTINGER, VIGLIANI und CAZZULLO, VIGLIANI in den letzten Jahren an Boden gewonnen. Die statistischen Berechnungen nach LEWEY, nach denen die cerebralen Veränderungen den polyneuritischen nicht parallel gehen, sprechen ebenfalls dafür, daß bei der Encephalopathie nicht der gleiche neurotoxische Effekt wirksam ist wie bei der peripheren Nervenschädigung.

Ähnliche Beobachtungen wie unsere beschrieb nämlich 1948 ATTINGER, der aber apoplektische Insulte und Hemiparesen in den Vordergrund stellte und von Demenz nichts berichtete. Als Ursache für die hirnlokalen Störungen nahm er eine Gefäßerkrankung im zentralnervösen Parenchym an. VIGLIANI beschrieb zuerst 1950 mit CAZZULLO 16 Fälle von chronischer diffuser Encephalopathie bei CS_2-Intoxikation. Er fand in 3 Fällen bei der Autopsie Arteriosklerose der leptomeningealen Gefäße und des Gehirns mit Intimaverdickung und Einengung des Gefäßlumens. Daher definierten sie die Encephalopathie als „encefalopatia diffusa, arteriosclerotica, con focalizzazioni varie, spesso emiplegiche, accompagnata di solito a ipertensione arteriosa e spesso a nefrosclerosi, di origine solfocarbonica". 1954 konnte VIGLIANI über 43 Fälle mit dem Bilde der Sclerosis cerebri bei Viscose-Arbeitern berichten. Das Durchschnittsalter seiner Patienten, die alle seit etwa 20 Jahren in Viscosebetrieben in der Spinnerei arbeiteten, war 43 Jahre. Das früheste Auftreten des Syndroms wurde nach 10 Jahren Exposition beobachtet (Fall 3 von VIGLIANI und CAZZULLO). Aus dem relativ jugendlichen Alter sowie der hohen prozentualen Häufigkeit des Auftretens eines psychoorganischen Syndroms bei den Spinnereiarbeitern mit langjähriger CS_2-Exposition folgert VIGLIANI, daß es sich hier nicht um eine banale senile Atheromatose der Arterien handelt, sondern um eine schwefelkohlenstoff-bedingte Gefäßkrankheit, die zu der von ihm so bezeichneten diffusen vasculären Encephalopathie führt. Im EEG finden sich bei dieser Encephalopathie verständlicherweise ähnliche Bilder wie bei der gewöhnlichen cerebralen Arteriosklerose (NUNZIANTE CESÀRO und SALVINI).

Der in der Literatur berühmt gewordene, da auch autoptisch eingehend untersuchte Fall von ABE bot das gleiche Bild des schweren organischen Psychosyndroms, später durch Urämie kompliziert. Histologisch wiesen die Hirnarterien Veränderungen im Sinne einer Hyalinisierung, zum Teil Mediaverdickung auf. Dabei waren zahlreiche, über das ganze Gehirn verteilte kleine und kleinste Herde von Nekrosen und Nekrobiosen zu finden, so daß ABE annahm, daß sich langsam ein fortschreitender degenerativer Hirnprozeß entwickelt habe. Die Herde standen mit den Blutgefäßen in Verbindung, was für eine sekundäre Veränderung des Parenchyms sprach. Eigentliche Malacien bestanden nicht. Die Herde schienen ABE daher am ehesten durch chronische Ernährungs- und Zirkulationsstörung bedingt zu sein.

Nach der Vorgeschichte sowie dem klinischen und autoptischen Befund mit dem ausgedehnten diffusen Befall des Gehirns entsprechen unsere Beobachtungen den Mitteilungen der Literatur, so daß auch unsere vasculär bedingten Encephalopathien in den Rahmen der *Encephalopathia diffusa sulfocarbonica* (VIGLIANI) einzuordnen sind.

Diese von Vigliani und Cazzullo zuerst beschriebene vasculäre Encephalopathie darf nach unseren Beobachtungen und der Mitteilung von Attinger als eine definierte klinische Einheit betrachtet werden. Sie zeichnet sich aus durch diffusen Befall des ganzen zentralen Nervensystems. Trotz des Ergriffenseins des ganzen Gehirns kann es ja nach besonderer Bevorzugung der einen oder anderen Region zu verschiedenen zentralnervösen Erscheinungen kommen, so daß einmal motorische Störungen, das andere Mal ein psychoorganisches Syndrom, ein strio-pallidäres Syndrom oder Störungen im Gebiet der Hirnnerven klinisch im Vordergrund stehen. Diese einzelnen Erscheinungsformen der diffusen vasculären Encephalopathie seien kurz besprochen.

Läsionen im Bereich der motorischen Zentren, die Hemiparesen und apoplektiforme Zwischenfälle bewirkten, veranlaßten Attinger, eine durch Schwefelkohlenstoff bedingte Arteriosklerose des Gehirns anzunehmen. Lähmungen und leichte Insulte sind in der Tat nicht selten. Fall 3 wies Pyramidenbahnstörungen auf. Die Fälle 5 und 6 erlitten später noch kleine Insulte mit Lähmungserscheinungen. Bei den 43 von Vigliani beobachteten Patienten hatten sogar 25 einen leichteren oder schwereren Hirnschlag in der Vorgeschichte durchgemacht.

Regelmäßiger und früher als die Störungen der Motorik tritt das *psychoorganische Syndrom* als Ausdruck einer diffusen vasculär bedingten Rindenschädigung auf. Es geht mit der bekannten Trias der Störung des Gedächtnisses, des Denkens und der Affektivität einher (Bleuler). Die Gedächtnisstörung fiel den Patienten selbst zuerst auf, während der Umgebung eine Veränderung der Affektivität als erstes zum Bewußtsein kam. Als Folge der Denkstörung zeigten unsere Patienten eine aufgehobene Kritik und eine verminderte Urteilskraft. Perseverationen wurden oft beobachtet. Halluzinationen traten bei Fall 2, angedeutet im Fall 3, auf. Remissionen von Belang stellten sich bei unseren Patienten nicht ein. Vigliani und Cazzullo wiesen in ihren 16 Fällen von Encephalopathie besonders auf den diffusen corticalen Prozeß neben herdförmigen Erscheinungen mit Betroffensein motorischer Zentren hin. Da diese Autoren auch besonderes Gewicht auf pseudobulbäre Erscheinungen legen, sehen sie wohl in der Rindenschädigung den wesentlichsten Teil der Encephalopathie.

Die *extrapyramidalen Störungen*, von denen das Quarelli-Syndrom besonders bekannt geworden ist, sind, wie unsere Beobachtungen zeigen, häufig. Da das Quarelli-Syndrom sowohl nach wenigen Monaten CS_2-Exposition, wie nach vielen Jahren auftreten kann, stellt sich die Frage, ob die extrapyramidalen, parkinsonähnlichen Erscheinungen bei den Früh- und den Spätformen des Syndroms auch wirklich pathogenetisch gleichartig sind. Die Reversibilität der Frühformen im Gegensatz zu den mit anderen organischen Hirnveränderungen einhergehenden

Spätformen lassen verschiedenartige Ursachen vermuten. Nämlich bei den Frühfällen eine neurotoxische spezifische CS_2-Wirkung, bei unseren Fällen aber die gemeinsame Ursache, die auch zu den übrigen diffusen Veränderungen der Encephalopathie führt: die Veränderung der Arterien und Arteriolen.

Alle unsere Patienten boten gewisse Störungen der Hirnnerven. Ob es sich bei den Facialisparesen, Hypoglossuslähmungen, Schluckstörungen, Sprachschwierigkeiten usw. wirklich immer um pseudobulbäre Manifestationen (Vigliani und Cazzullo) handelt, scheint uns fraglich. Die deutliche Hemiatrophie der Zunge bei Fall 3 scheint eher für eine infranucleäre Läsion zu sprechen, die wohl in Analogie zur Neuritis retrobulbaris zu setzen ist. Es dürfte schwer halten, im Einzelfall die genaue Lokalisation der Hirnnervenstörungen festzulegen. Wesentlich ist, zu wissen, daß neben vasculär bedingten Rindenveränderungen auch Veränderungen am *Hirnstamm* vorliegen können.

Alterationen im Thalamusgebiet, Läsionen im Bereich des Cerbellum als Schwefelkohlenstoff-Folge haben wir bereits früher kurz erwähnt. Es ist einleuchtend, daß auch hier Gefäßalterationen eine wesentliche Rolle spielen können.

Bei der *Symptomatik* der Encephalopathie fällt der schleichende Beginn auf. Nur selten ist ein plötzliches Hereinbrechen in Form eines leichten apoplektiformen Insultes mit paretischen Erscheinungen zu verzeichnen. Schwere Insulte mit Bewußtseinsverlust und Koma scheinen bei der CS_2-Intoxikation wahrscheinlich wegen bevorzugter Lokalisierung der Veränderungen an den kleinen Gefäßen nicht oder nur ausnahmsweise vorzukommen. Als Frühsymptom stellt sich meist eine erhebliche Gehstörung mit wohl corticaler Ataxie ein. Häufig sind die Sprachstörungen im Sinne einer Dysarthrie. Die Generalisation der Hirnläsion und das relativ jugendliche Alter der Patienten lassen sich bei diesen Encephalopathien differentialdiagnostisch gegenüber den banalen senilen sklerotischen Encephalopathien verwerten. Doch haben sich Vigliani und Cazzullo auch nicht gescheut, in ihre Kasuistik einen 65jährigen Mann aufzunehmen.

Der Verlauf der Encephalopathie ist zwar zu Beginn sehr schleichend und wenig auffällig, man hat aber den Eindruck, daß unvermittelt ein Knick in der Entwicklungskurve auftritt und sich nun relativ rasch und unaufhaltsam das Vollbild der Encephalopathie entwickelt, das dann in wenigen Jahren letal ausgeht.

Durch die Auffindung der cerebralen Gefäßveränderungen ist man versucht, alle hirnorganischen Erscheinungen genetisch auf einen Nenner zu bringen, nämlich auf eine chronisch verminderte Durchblutung. Sicher dürften die Gefäßveränderungen die wesentlichste Rolle bei der diffusen Encephalopathie spielen. Doch kann nicht entschieden werden,

wieviel des degenerativen Hirnprozesses auf Konto einer direkten neurotoxischen Schädigung geht.

Denn nicht jedes hirnorganische Syndrom bei CS_2-Einwirkung gehört zur diffusen vasculären Encephalopathie, wie Nunziante Cesàro vermutet. Die nach akuter Intoxikation zurückbleibenden organischen Veränderungen wie Quadriplegien, die Frühfälle nach wenigen Monaten des dann meist reversiblen Quarelli-Syndroms reden eine andere Sprache. Hier dürfte es sich um den Ausdruck spezifischer neurotoxischer Wirkungen des Schwefelkohlenstoffs handeln. Diese neurotoxischen Veränderungen sind die Erklärung für die Reizbarkeit, die Gedächtnisschwäche, die verminderte Merkfähigkeit, die Schlaflosigkeit, das Schwächegefühl, wie man sie nach einigen Monaten bis Jahren Schwefelkohlenstoffexposition bei der chronischen CS_2-Intoxikation von jeher kannte.

Man könnte uns entgegenhalten, daß die flüchtigen, frühzeitigen organischen Erscheinungen einfach der Ausdruck vorübergehender Gefäßspasmen seien und daher reparabel, während bei organischen Gefäßalterationen eines gewissen Ausmaßes ein Dauerschaden eintritt. Dieses Argument kann nicht mit Sicherheit zurückgewiesen werden. Doch scheint es unbiologisch, daß, wenn im akuten Vergiftungsfall eine schwere neurotoxische Wirkung evtl. bis zur Atemlähmung nachgewiesen werden kann, bei chronischer CS_2-Einwirkung das Nervengewebe unversehrt bleiben soll. Es darf nicht vergessen werden, daß CS_2 in die Gruppe der Lösungsmittel gehört, die vielfach verwandte Wirkungsmechanismen aufweisen. Auch bei anderen Lösungsmitteln ist bekannt, daß sie, neben der unspezifischen und spezifischen Nervenwirkung, die Gefäße, speziell die Capillaren im Bereich des Zentralnervensystems schädigen und zu Zirkulationsstörungen, ja zu apoplektischen Insulten Anlaß geben können (Borbély). Schwefelkohlenstoff nimmt also in dieser Beziehung keine Sonderstellung ein.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß die diffuse vasculäre Encephalopathie ein Kombinationsprodukt von neurotoxischen und vasculären Schädigungen nach Schwefelkohlenstoffeinwirkung ist. Ein Überwiegen der direkten neurotoxischen Wirkung bei den Frühfällen, der vasculären Hirnschädigung bei den Spätformen ist möglich.

In den Fällen 4—6, bei denen das Durchschnittsalter 56 Jahre betrug, kann man sich die Frage vorlegen, ob nicht ein physiologischer Alterungsprozeß der Gefäße durch CS_2-Einwirkung eine Beschleunigung erfahren hat, was die Erklärung für das vorwiegende Befallensein des Gehirns in diesen Fällen darstellen könnte. Die Besonderheit der Symptomatologie mit Stammhirnbeteilgung, dem erschreckend raschen, innerhalb von 1—2 Jahren vor sich gehenden Zerfall der Persönlichkeit, bei trotz allem noch relativ jungen Männern, spricht aber dafür, daß dem exogenen Moment die größere Bedeutung zukommt.

Fassen wir unsere Beobachtung zum hirnorganischen Syndrom bei Schwefelkohlenstoffintoxikation zusammen: Es kommt bei chronischer CS_2-Einwirkung nicht nur zum klinischen Bild der psychoorganischen Störung bis zur Demenz und zu weiteren hirnlokalen Syndromen, sondern es lassen sich auch schwere degenerative Vorgänge am Gehirn durch pathologische Liquorverhältnisse mit Eiweißvermehrung, pathologischer Goldsolkurve, Neigung zur Globulinvermehrung bei normalen Zellzahlen nachweisen. Durch Pneumoencephalographie wurde in 2 von 6 Fällen ein sekundärer Hydrocephalus internus festgestellt, während die Obduktion in 2 weiteren Fällen eine Hirnatrophie ergab. Als Ursache des schweren degenerativen Hirnprozesses ist eine vor allem vasculär bedingte diffuse Parenchymschädigung nicht nur der Rindengebiete, sondern auch des gesamten zentralen Nervensystems, besonders der Stammganglien, des Cerebellum und der Hirnstammnerven anzusehen.

b) Die arteriellen Veränderungen

Nachgewiesene Arterienveränderungen im Sinne einer Arteriosklerose oder Arteriolosklerose fanden sich bei 5 unserer Patienten. Daneben bestand noch eine Mediasklerose der peripheren muskulären Arterien.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß seit der Untersuchung von Abe vasculäre Veränderungen immer wieder bei Schwefelkohlenstoffvergiftungen beobachtet wurden. Abe selbst sah in seinem Fall geschwollene hypertrophierte Endothelzellkerne der Capillaren, eine Mediaverdickung im Ponsgebiet, Lipoidauflagerungen in der Aa. basilaris und cerebri media, aber nie einen Verschluß des Lumens. Um die Gefäße herum beobachtete er mäßige Plasmazellinfiltrationen, wenig Lymphocyten, keine Neutrophilen und nie Zerstörung der Gefäße. Die Arteriosklerose war an sich nicht beträchtlich. Gordy bezeichnete als Trias der chronischen CS_2-Intoxikation Ganglienzellschädigungen, periphere Neuropathie und Gefäßschädigung. Lewey fand bei seinen Patienten Arteriosklerose und Retinaveränderungen häufiger als beim nicht exponierten Durchschnitt. Vigliani und Cazzullo beschrieben die bei der Encephalopathie besprochenen Alterationen der Arterien im Gehirn mit Verdickung der Intima und Einengung des Gefäßlumens. Arteriographisch konnten Vigliani wie Nunziante Cesàro und Luccarelli eindeutige intrakraniale Gefäßveränderungen beim psychoorganischen Syndrom nachweisen. Ranelletti zitierte Galli, der zwei klinische Beobachtungen von akuter Encephalovasculopathie beschrieb, die aber den akuten Vergiftungsfolgen zuzurechnen sind und auf thrombotischem Gefäßverschluß beruht haben sollen.

Der blutige Blaseninhalt nach CS_2-Kontakt der Haut (Oettel) sowie die zahlreichen Petechien im Hirn des an einer akuten CS_2-Intoxikation verstorbenen von Gordon sezierten Falles zeigen, daß CS_2 eine direkte capillartoxische Wirkung hat. Die capillaroskopischen Untersuchungen von Nunziante Cesàro ergaben eine Kontraktion der zuführenden (arteriellen) Capillarschlingen. Auch die Retinopathia angiospastica, die vielen Beobachtern bekannt ist, zeigt, daß Schwefelkohlenstoff einen Einfluß auf die Arteriolen ausübt. Baader schließt sich der Meinung, wonach CS_2 Gefäßveränderungen und dadurch das Bild der cerebralen Arteriosklerose hervorruft, an.

Die vasoconstrictorische Wirkung von CS_2 im Tierversuch (Nunziante Cesàro) ließe auf den Menschen übertragen die Möglichkeit zu, daß unter CS_2-Einwirkung die muskulären Anteile der Gefäße in einem dauernden Kontraktionszustand sind, der durch seine Persistenz zur Degeneration und Sklerose führt. Doch müßte der vasoconstrictorische Reiz nach Nunziante Cesàro über den Sympathicus erfolgen. Der umschriebene Arteriolospasmus bedingt im Auge einen erhöhten Netzhaut-

Abb. 3. Fall 3. Röntgenaufnahme des Vorderarmes rechts. Mediasklerose der Arteria ulnaris mit geringer Kalkablagerung über dem Handgelenk. Die spiralige Anordnung des Kalkes ist im proximalen Anteil gut erkennbar. (Aufn. 9. 2. 50)

Abb. 4. Fall 6. Seitliche Aufnahme des rechten Vorderarmes. Mediaverkalkung in der Arteria radialis mit deutlicher Schlängelung, „gänsegurgelartigen" Verdickungen und fast vollständigem Freisein des über dem Handgelenk gelegenen Anteiles. (Aufn. 28. 7. 52)

arteriendruck, ohne daß sonst der Blutdruck erhöht zu sein braucht. Baillart u. Mitarb. konnten am Hunde durch gleichzeitige Beobachtung von Retinal- und Cerebralgefäßen die schon früher vermuteten engen Beziehungen der arteriellen Durchblutung von Hirn und Retina bestätigen. Daraus leiten Nunziante Cesàro und Carlevaro ab, daß ähnliche Kontraktionszustände wie an den Arteriolen der Retina auch an den Hirnarterien wirksam sind und so zur chronischen Ernährungsstörung und schließlich zur diffusen vasculären Encephalopathie infolge einer „Vaculopathia spastico-sclerotica" führen. Da die auf die Arterien vasoconstrictorisch wirkenden CS_2-Mengen im Tierversuch sehr hoch sein müssen, halten sie eine zentralgesteuerte Gefäßwirkung für wahrscheinlicher als eine direkte vasculotrope.

Es liegen also verschiedene Beobachtungen vor, die eine gefäßbeeinflussende und -schädigende Wirkung von Schwefelkohlenstoff wahrscheinlich machen. ALPERS u. Mitarb. haben an Hunden Vergiftungsversuche angestellt und bei der histologischen Untersuchung ein spezielles Befallensein der Arteriolen mit Wandverdickung von hyalinähnlichem Aussehen in der Corticalis, aber auch an anderen Stellen, teilweise auch Proliferation der Endothelschicht, entdeckt. Die Gefäßschäden waren so häufig wie die Schädigungen der Ganglienzellen. Die Autoren finden, daß bei Mensch wie Tier die gleichen Gefäßveränderungen auftreten.

VIGLIANI exponierte Albino-Ratten und fand nur bei den Vergifteten, nicht in der Kontrollgruppe, Zeichen einer beginnenden Gefäßsklerose. LEWEY, der mit ALPERS zusammenarbeitete, beobachtete bei den chronisch vergifteten Hunden eine Tendenz zu spastischen und fibrotischen Alterationen der kleinen Hirn- und Retinalarterien. Bei Katzen erzeugten FERRARO u. Mitarb., allerdings unter Verwendung hoher Konzentrationen, schwere Gefäßveränderungen mit Thrombose und cerebralen Erweichungen.

Aus den klinischen Beobachtungen und den tierexperimentellen Untersuchungen darf heute eine allgemeine vasculäre Beteiligung bei der chronischen CS_2-Intoxikation als gesichert angesehen werden. Die Beziehung der Arteriosklerose zur Encephalopathie haben wir bereits diskutiert, die Beziehung zur Mediasklerose ist noch zu besprechen.

Abb. 5. Fall 6. Mediaverkalkung in der rechten Arteria femoralis, der Arteria fibularis und der Arteria tibialis. Relativ geringes Befallensein der Arterie in der Poplitea. (Aufn. 7. 10. 52)

c) Die toxische Mediasklerose

Mediaverkalkungen haben wir röntgenologisch (Fall 3 und 6) und UEHLINGER anatomisch in unseren Fällen 1, 2 und in einem Fall von ATTINGER nachgewiesen. In Fall 5 wurde nur klinisch eine Mediasklerose angenommen. Bei Fall 4 und 6 wurde die Mediasklerose später autoptisch verifiziert. Die Röntgenbilder der Fälle 3 und 6 lassen die Intensität der Kalkablagerung gut erkennen (Abb. 3—5). Wie häufig die Mediasklerose bei CS_2-Vergiftung ist, läßt sich schwer sagen, denn klinisch wird im täglichen Sprachgebrauch bei derben geschlängelten und rollbaren Arterien einfach von Arteriosklerose gesprochen. Auch

röntgenographisch wird keine strenge Unterteilung in Arteriosklerose und Mediaverkalkung vorgenommen, obwohl Lindbom im Lehrbuch der Röntgendiagnostik von Schinz-Baensch-Friedl-Uehlinger das typische Bild der Mediasklerose zeigt und kurz bespricht.

Der Kliniker kennt die Mediasklerose kaum. Letzthin haben Silbert u. Mitarb. eingehender über die nicht CS_2-bedingte Mediasklerose berichtet. Klinisch findet man derbe, rollbare, glatte oder in schweren Fällen gänsegurgelartige Arterien, die auch bei jahrelanger Kontrolle nie zum Gefäßverschluß führen, also benigne Veränderungen darstellen (Lindbom, Silbert). Röntgenologisch ist das Bild charakteristisch. Man sieht in den großen muskulären Arterien gleichmäßige, bandartige homogene Einlagerungen auf großen Strecken. An bewegten Stellen über den Gelenken, z. B. dem Knie, der Ellenbeuge sind die Einlagerungen geringer oder überhaupt nicht erkennbar. Bei genauerem Zusehen findet sich eine spiralige oder querverlaufende Zeichnung dieser verkalkten Gefäße. Als einziges klinisches Symptom beobachteten Silbert u. Mitarb. neben dem Palpationsbefund Wadenkrämpfe, die auf Calcium zurückgingen. Männer werden häufiger befallen als Frauen, die Arterien der unteren Extremität öfters als die Arme. In der Jugend ist die Mediaverkalkung selten und beginnt erst nach 40 Jahren sich häufiger zu zeigen (Dock). Mönckeberg fand nur bei 4 von seinen 55 Fällen eine Mediasklerose vor dem 50. Altersjahr.

Bei Verkalkungen der Aa. radialis stellte Mäncкeberg 21mal Mediaverkalkungen fest, aber nur 3mal arteriosklerotische Veränderungen. Der Sklerose der Aa. radialis liegt also in 6 von 7 Fällen eine Mediasklerose und keine Atheromatose zugrunde.

Im allgemeinen ist die Mediaverkalkung aber mehr ein Begriff der pathologischen Anatomie, von der er auch herstammt. Die Verkalkung der Media wurde schon früher beschrieben, vor allem von Marchand, aber 1903 erstmalig von Mönckeberg als nosologische Besonderheit dargestellt. Mönckeberg trennt die Arteriosklerose streng von der Mediasklerose und wird in seiner Auffassung von vielen Pathologen unterstützt (Jores, Anderson, Benecke). Die unterschiedliche Pathogenese dieser beiden Gefäßerkrankungen geht aus der verschiedenen Lokalisation, aus dem Fehlen einer Konkordanz des Auftretens von Arteriosklerose und Mediaverkalkung, aus dem histologischen Bild, der Geschlechterverteilung und einem Fehlen der Parallelität der Intensität von Mediasklerose und Atheromatose bei allfällig gleichzeitigem Auftreten hervor. Wenn also Attinger aus der Rollbarkeit der peripheren Arterien bei seinen der CS_2-Wirkung ausgesetzten Fällen auf arteriosklerotische Hirnveränderungen schloß, so gelangte er trotz falscher Voraussetzungen zu einem richtigen Schluß, da eine Mediaverkalung (die aller Wahrscheinlichkeit nach bei seinen Patienten vorlag) nichts über das Vorliegen einer cerebralen Gefäßsklerose aussagen kann.

Im Tierversuch kann die Mediaverkalkung experimentell durch Adrenalininjektionen hervorgerufen werden („Adrenalintyp"), wogegen die Intima-Atheromatose durch Cholesterinzufuhr erzeugt wird („Cholesterintyp"). Die Cholesterinämie der chronischen CS_2-Intoxikation scheint demnach für die Entstehung der Mediasklerose bei dieser Vergiftung bedeutungslos zu sein. Wird einerseits die Ansicht vertreten, daß im Gegensatz zur Arteriosklerose bei der Mediasklerose vasotone Faktoren eine Rolle spielen (Anderson), so nimmt andererseits Waterman auf Grund seiner tierexperimentellen Untersuchungen eine direkte Einwirkung von Toxinen in der Media an. Blumenthal u. Mitarb. vermuten, daß die toxischen Substanzen auf dem Wege der Vasa vasorum in die Media gelangen.

Der Beginn der Mediaverkalkung soll sich durch degenerative Vorgänge mit Hyalinisierung im Bereich der Muscularis, gefolgt von sekundären, diffusen, aber

teilweise spangenförmigen Kalkablagerungen charakterisieren. Mönckeberg betont, daß nicht der Zerfall der Muskelfasern das Primäre ist, sondern nur sekundär erfolgt. Die anfänglich diskreten Kalkeinlagerungen nehmen immer mehr zu, zeigen stellenweise Auftreibungen und führen so zum Bild der „Gänsegurgel". In extremen Fällen wird die ganze Arterie zu einem starren Rohr. Frakturen der Verkalkungen mit nachfolgender Callusbildung wurden beschrieben.

Vor kurzem zeigte Stössel wieder, daß es sich bei den Kalkeinlagerungen nicht um metastatische Ablagerungen bei einer Kalkstoffwechselstörung handelt, sondern um dystrophische Verkalkungen eines degenerativen Geschehens.

Wenn Anderson definiert: „Die Mediasklerose ist eine degenerative Veränderung in muskulären Arterien, beruhend auf toxischen vasotonischen Einflüssen endo- oder exogenen Ursprungs", so glauben wir annehmen zu dürfen, daß CS_2 zu diesen vasotonen Noxen gehört. Die Versuche von Nunziante Cesàro, der am Frosch vasoconstrictorische Eigenschaften des Schwefelkohlenstoffs nachweisen konnte, lassen diese Überlegungen als wahrscheinlich erscheinen. Auch die von Lewey u. Mitarb. erzeugte „Arteriofibrose", die er selbst auf die vasotonische Wirkung des Schwefelkohlenstoffs zurückführt, spricht in diesem Sinne.

Die Mediaverkalkungen in den größeren muskulären Arterien führen nie zum Gefäßverschluß. Somit kann diese Veränderung auch keine wesentlichen klinischen Erscheinungen, speziell aber nicht die cerebrale Gefäßsklerose mit ihrer konsekutiven diffusen Encephalopathie machen. Diese ist durch andersartige Gefäßprozesse bedingt. Daher ist zu vermuten, daß ähnliche Noxen bei den größeren muskulären Arterien einfach zum Bild der Mediasklerose führen, an den kleinen Arterien aber Hyalinisierung und Verdickung der Arteriolenwandung bewirken. Die letztere führt zusammen mit Intimaverdickungen zu chronischen Ernährungsstörungen des nervösen Parenchyms.

Die Mediasklerose bei der chronischen CS_2-Intoxikation ist nach unserer Ansicht als eine der verschiedenen Folgen dieser Intoxikation anzusehen. Heute kann noch nicht entschieden werden, ob die sympathicotone Wirkung des CS_2 (Nunziante Cesàro) oder Stoffwechselprodukte, die durch Einwirkung des CS^5 auf den Organismus.entstehen, die Mediaverkalkungen bedingen. Dabei handelt es sich bei der Mediasklerose nicht um einen konkomittierenden Prozeß, sondern um eine von der CS_2-Wirkung direkt abhängige Erscheinung. Der sichere Nachweis der Mediaverkalkung in 5 unserer 6 Fälle und in einem weiteren Fall von Uehlinger läßt bei den relativ jungen Patienten (Durchschnittsalter 50 Jahre) und dem gleichzeitigen toxischen Befallensein anderer Arteriengebiete vermuten, daß eine solche Beziehung vorliegt.

Über periphere Durchblutungsstörungen bei CS_2-Intoxikation hat bisher nur Baader berichtet. Fall 4 hatte eine arterielle Durchblutungsstörung des linken Unterschenkels, Fall 5 zeigte bei der Oscillometrie links schwächere Ausschläge als rechts. Bei Fall 3 wurden fast keine Fußpulse gefühlt. Man könnte sich in den Fällen 3 und 5 vorstellen, daß bei ausgedehnter Mediasklerose mit Elastizitätsverlust der Gefäße die

Pulsationen der starren Wände an Intensität abnehmen. Auch hier stellt sich die Frage, ob nicht die gleiche Schädigung wie bei den übrigen Gefäßveränderungen ursächlich beteiligt ist. Immerhin scheint es noch verfrüht, sich über das Auftreten peripherer arterieller Durchblutungsstörungen bei der CS_2-bedingten Arteriopathie äußern zu wollen.

Fassen wir das über die Arterienaffektionen Gesagte zusammen: Nach allem, was uns bisher bekannt ist, führt die chronische CS_2-Vergiftung zu Veränderungen der Arterien, die sich in einer Retinitis angiospastica, einer Mediasklerose, einer weniger genau definierten Arterio- und Arteriolosklerose mit Wandverdickungen und evtl. mit einer Intimawucherung äußern können. Bevorzugt werden die cerebralen Gefäße. Echte atheromatöse Prozesse sind arterographisch durch Vigliani wie Nunziante Cesàro nachgewiesen und beschrieben worden. Nach den diffusen Hirnerkrankungen mit multiplen kleinen Herden zu urteilen, dürften aber grobe Gefäßverschlüsse bei der Encephalopathie weniger bedeutungsvoll sein als der Befall der Arteriolen und Präcapillaren.

d) Die (hypertensive) Nephropathia sulfocarbotoxica

Gsell hat erstmals in der Literatur auf einen Zusammenhang zwischen chronischer CS_2-Vergiftung und gleichzeitig bestehender „chronischer Nephritis" an Hand von Fall 1 hingewiesen, wobei das Fehlen anderer ätiologischer Momente und eine Kontemporanität der Intoxikation mit den Nierenerscheinungen diese Annahme stützten.

Die Fälle 2 und 3 boten den gleichen klinischen Befund, und man dachte an ähnliche Zusammenhänge, ohne zunächst zu wagen, mit Sicherheit ein CS_2-bedingtes renales Krankheitsbild anzunehmen. Die Autopsie der Fälle 1—3 ergab aber ein auffälliges konstantes Verhalten der Nierenveränderungen, die Uehlinger zusammen mit einem 4. Fall von Attinger unter dem Namen der *„Schwefelkohlenstoff-Glomerulosklerose"* beschrieb. Er fand bei den großen weißen oder sekundär vasculär geschrumpften Nieren konstant das Bild der intercapillären Glomerulosklerose Wilson-Kimmelstiel (Abb. 6—9).

Klinisch ist die Nephropathie infolge Schwefelkohlenstoffeinwirkung in unseren Fällen gekennzeichnet durch eine erhebliche Hypertonie, mittlere Albuminurie zwischen 1—12‰, leichte Mikrohämaturie und Cylindrurie. Dabei ist das Konzentrationsvermögen der Nieren auffällig lange erhalten. Der Fall 2 zeigte mit 1018 spez. Gewicht den niedrigsten Maximalwert von unseren Patienten. Eigenartigerweise war also das Konzentrationsvermögen noch weitgehend vorhanden, obwohl bei allen 3 Fällen bereits eine Rest-N-Erhöhung vorlag, so daß man sich fragen kann, ob es sich hier, wo auch die Xanthoproteinreaktion noch normal war, immer um eine echte Glomeruluminsuffizienz handelte. Der Nierenbefund

ist von einer typischen Retinitis angiospastica, einer Hypertonie erheblichen Ausmaßes und in den späteren Stadien, wie die diabetische Glomerulosklerose, von einer Hypoproteinämie mit leichten Ödemen begleitet. Bei keinem unserer Patienten lag ein Diabetes mellitus vor, wie die wiederholten Urinuntersuchungen und eine Blutzuckerbestimmung bewiesen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Hypercholesterinämie mit dem nephrotischen Einschlag der Nephropathie Beziehungen hat. Hypercholesterinämie hatten auch die Fälle 4 und 5, die wohl eine Hypertonie, aber keine Zeichen einer Nephropathie aufwiesen.

Zur Entstehung der Glomerulosklerose nimmt Uehlinger an, daß durch die Ausscheidung toxischer Substanzen eine Schädigung der Basalmembran erfolge, da ja der inhalierte Schwefelkohlenstoff größtenteils renal ausgeschieden werde. Diese Argumentation ist deshalb nicht stichhaltig, weil nachgewiesenermaßen nur minimale Mengen CS_2 durch die Nieren ausgeschieden werden (0,5% nach Strittmatter, maximal 16 mg nach Merlevede), der größte Teil aber im Körper abgebaut wird und vor allem als anorganische Schwefelverbindungen in den Urin gelangt. Man muß daher für die Veränderung an den Glomerulumschlingen entweder eine andere, indirekt durch CS_2 erzeugte toxische Substanz beschuldigen, oder aber die gleiche Noxe, die dje Arterien schädigt. In diesem Zusammenhang ist noch bemerkenswert, daß der Diabetes mellitus, der ebenfalls mit Glomerulosklerose, Hypercholesterinämie, Neuritiden, Retinitis vasculärer Genese einhergeht, auch eine Häufung von Mediasklerose mit sich bringt (Mann, Gardener und Foot). Vielleicht haben beide Affektionen eine verwandte Beeinträchtigung der Enzyme des Kohlenhydrat- und Lipoidstoffwechsels gemeinsam? In diesem Lichte gewinnt auch die Rolle, die Lewey dem Thiamin bei der Schwefelkohlenstoffintoxikation zuweist, an Bedeutung.

Neben dem zur Sektion gekommenen Fall beschrieb Attinger noch zwei weitere Fälle mit zentral bedingten motorischen Störungen, rollbaren Arterien, Hypertonie, Albuminurie und einmal Rest-N-Erhöhung, so daß hier zwei weitere Fälle der gleichen Nephropathie vermutet werden dürfen.

Vigliani und Cazzullo fanden bei ihren Encephalopathie-Patienten teilweise auch Hypertonie und einige Fälle von Nephrosklerose. Vigliani erwähnt später einen Fall von diffuser vasculärer Encephalopathie mit einer hypertensiven Nephropathie, der bei der Obduktion ebenfalls das Bild der Glomerulosklerose bot. Ich glaube, daß auch der an Albuminurie, Cylindrurie und Ödemen leidende Patient von Abe, der die typischen Zeichen einer CS_2-Encephalose hatte, an einer Urämie gestorben sein soll und bei der Autopsie eine „vasculäre Schrumpfniere" aufwies, ebenfalls zu diesen Fällen von sulfocarbotoxischer Nephropathie gehört.

Über Nierenerkrankungen bei Schwefelkohlenstoffwirkung ist sonst praktisch nichts bekannt. Vereinzelt wird über leichte Albuminurie berichtet (Jordi, Taeger, Derobert). Einige Patienten von Lewey hatten Blutdruckerhöhung.

Sehr interessant sind die von Nunziante Cesàro bei 5 Arbeitern mit chronischer CS_2-Intoxikation durchgeführten Clearance-Versuche nach Romeo. Er fand bei 4 eine verminderte Glomerulumausscheidung, hingegen ein gutes Reinigungsvermögen für Harnstoff. Der Autor stellt die These auf, daß die „latente Nephropathie" ein häufiges Frühsymptom der chronischen CS_2-Intoxikation sei und daher die Nierenfunktionsprüfung als diagnostische Maßnahme in allen Verdachtsfällen und bei allen Exponierten ausgeführt werden sollte. Nachuntersuchungen anderer Autoren liegen noch nicht vor.

Die nephrotoxische Wirkung des Schwefelkohlenstoffs, klinisch von Gsell sowie Attinger beschrieben, von Uehlinger pathologisch-anatomisch unter der Bezeichnung der „Schwefelkohlenstoff-Glomerulosklerose" zusammengefaßt, scheint uns durch unsere Erhebungen sichergestellt zu sein[1]. Wir halten uns heute für berechtigt, die Nierenerkrankungen als „*Nephropathia sulfocarbo-*

[1] *Anmerkung bei der Korrektur:* Inzwischen ist es Isler gelungen, an Ratten durch langdauernde Schwefelkohlenstoffexposition schwere Nierenveränderungen mit Glomerulumschädigungen und Arteriolenveränderungen hervorzurufen [Isler, M.: Die Nierenveränderungen bei chronischer Schwefelkohlenstoffvergiftung der Ratte. Z. exper. Med. **128**, 314 (1957)].

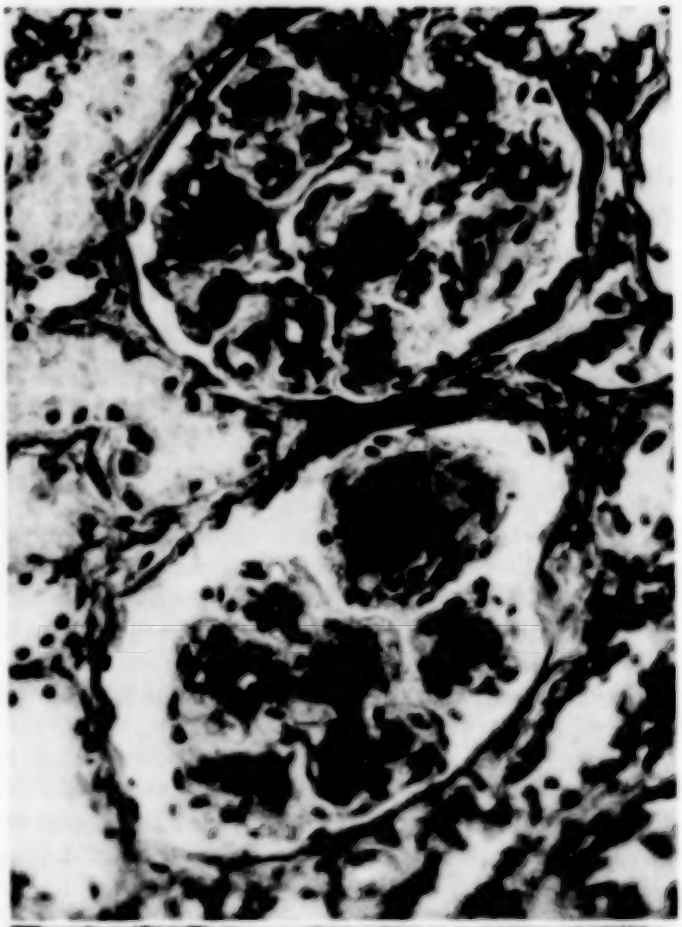


Abb. 6

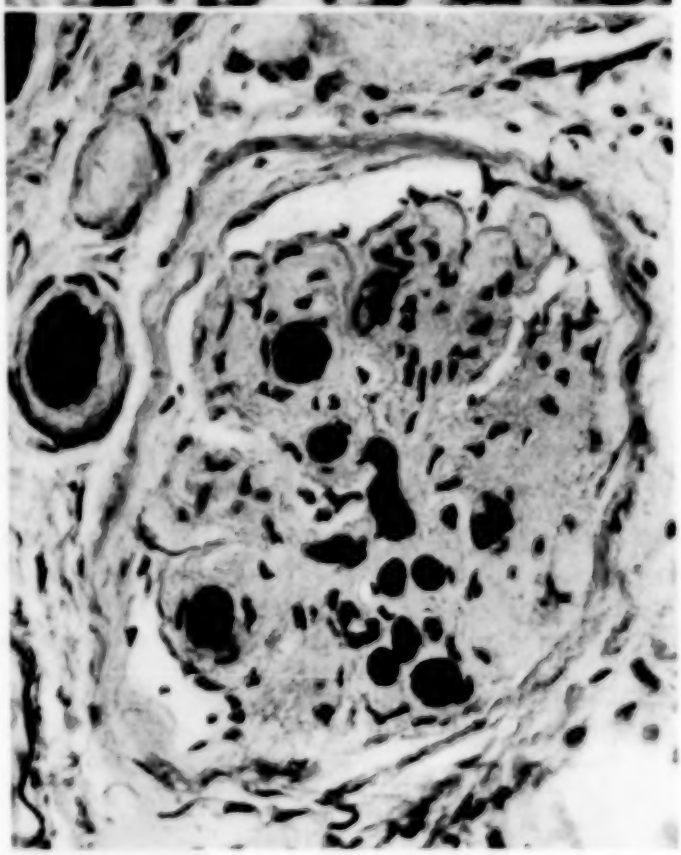


Abb. 7

Abb. 6—9. Mit gütiger Erlaubnis des Autors und des Verlages S. Karger, Basel, aus E. Uehlinger: Über die Schwefelkohlenstoff-Glomerulosklerose. Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **15**, 220 (1952)

Abb. 6. Fall 4 von Uehlinger: G. Josef, 42 Jahre. Chronische Schwefelkohlenstoffvergiftung. Glomerulosklerose. Typische Kugelhyalinose der Schlingenscheitel

Abb. 7. Fall 2 (Fall 3 von Uehlinger): L. Adolf, 51 Jahre. Chronische Schwefelkohlenstoffvergiftung. Diffuse Glomerulosklerose (Kappenhyalinose). Ungleiche Füllung der Schlingen mit schwarzer Füllmasse

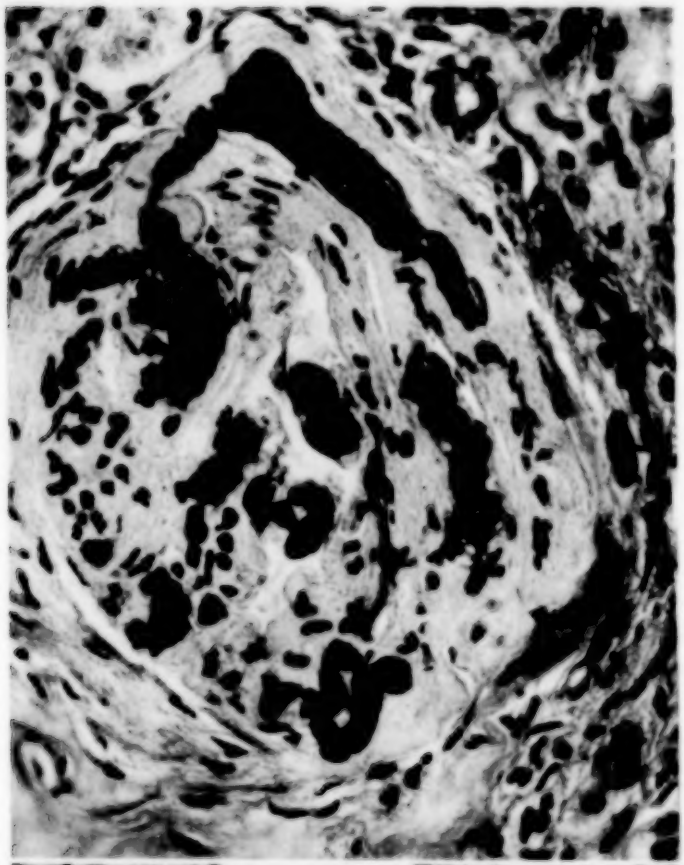


Abb. 8

Abb. 9

toxica", der in unseren Fällen das Adjektiv „hypertensiva" beizufügen wäre, zusammenzufassen. Wenn sich die Untersuchungen von NUNZIANTE CESÀRO bestätigen sollten, so wäre diese sulfocarbotoxische Nephropathie, deren Endstadium die Glomerulosklerose ist, ein häufiges Geschehen. Vielleicht zeigte Fall 6, der histologisch nur leichte Verdickungen der Kapsel und der Basalmembran aufwies, bei dem klinisch aber noch keine Nierensymptome erkennbar waren, das Frühstadium dieser Nephropathie.

Über die Häufigkeit der Nierenerkrankung und die Parallelität ihres Verhaltens zu anderen Manifestationen der vasculären Affektionen können wir noch nichts sagen. Wir glauben aber, daß diese Affektion in Beziehung zu setzen ist mit den Veränderungen des Gehirns und mit der

Abb. 8. Fall 1 (Fall 1 von UEHLINGER): L. Willy, 46 Jahre. Chronische Schwefelkohlenstoffvergiftung. Diffuse Glomerulosklerose, fortgeschrittenes Stadium. Ungleiche Füllung der Schlingen mit schwarzer Füllmasse

Abb. 9. Fall 1. L. Willy, 46 Jahre. Chronische Schwefelkohlenstoffvergiftung. Diffuse Glomerulosklerose, fortgeschrittenes Stadium. Starke Zerreißung der schwarzen Schlingenfüllmasse

Mediasklerose im Sinne einer gemeinsamen vasculären Schädigung durch direkte oder indirekte gefäßtoxische Wirkung des Schwefelkohlenstoffs.

4. Klinische Sonderstellung des vasculären sulfocarbotoxischen Spätsyndroms

Wir haben gesehen, daß bei der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung relativ spät eine vasculäre Encephalopathie auftritt, daß eine vasculäre Nierenaffektion unter dem Bilde der Glomerulosklerose beobachtet werden kann, daß gleichzeitig Veränderungen der muskulären Arterien in Form einer Mediaverkalkung gefunden werden. Nachdem uns diese Tatsachen geläufig geworden sind, drängte es sich auf, diese verschiedenen Gefäßmanifestationen des arteriellen Systems zusammenzufassen. Wir schlagen für diese einzeln oder simultan auftretenden CS_2-bedingten Veränderungen den Ausdruck *„vasculäres sulfocarboxisches Spätsyndrom"* vor.

Zu dieser Bezeichnung, die nur einen deskriptiven Charakter hat, kommen wir deshalb, weil wir alle Krankheitserscheinungen als Folge einer direkten oder indirekten Gefäßwirkung ansehen, die Entwicklung des Syndroms viele Jahre benötigt und später auftritt als die bisher bekannten Intoxikationszeichen, und wir überzeugt sind, daß es sich hier um den Ausdruck einer Schwefelkohlenstoffwirkung handelt.

Unsere Fälle zeigten zur Hälfte das Syndrom mit Encephalopathie, hypertensiver Nephropathie und Mediasklerose, 2 Fälle litten unter Encephalopathie, Hypertonie und Veränderungen der Retinalgefäße, und ein Fall zeigte Encephalopathie und Mediasklerose. Der Fall 6 mit schwerster diffuser vasculärer Encephalopathie ohne Blutdruckerhöhung beweist, daß nicht die Hypertension bzw. die Nephropathie Ursache der Encephalopathie sein kann. Wir müssen annehmen, daß die verschiedenen Gefäß-Manifestationen nicht voneinander abhängig sind, sondern daß sie wie die Finger einer Hand einem gemeinsamen Ganzen entspringen, das sich topographisch unterschiedlich am arteriellen System niederschlägt. Neben voll entwickelten Bildern, die alle drei hier beschriebenen Manifestationen aufweisen, bestehen solche Fälle, die nur ein oder zwei zu diesem Syndrom gehörige Veränderungen zeigen. Ist einmal das Vollbild bekannt, so werden die abortiven Krankheitsformen leichter erkannt werden.

Die beschriebenen Fälle sind Endstadien eines sich über Jahrzehnte hinziehenden Prozesses, wie die lange blande Vorperiode bis zum Auftreten der ersten Symptome zeigt. „Frühstadien" des Syndroms sind uns nur durch die von Köster erstmals beschriebenen und von Lewey, McDonald und Nunziante Cesàro betonte Retinopathie bekannt, andere Symptome außer der „latenten Nephropathie" von Nunziante Cesàro wurden als Frühzeichen dieses Syndroms bisher nicht beschrieben.

Erst in der Schlußphase des Gefäßprozesses, wenn viele Glomerula befallen sind, wenn die Encephalopathie ein gewisses Ausmaß angenommen hat, wenn die Kalkeinlagerungen in der Media palpabel werden, kommt es zu den groben klinischen Erscheinungen, wie sie unsere Fälle boten.

Bemerkenswert sind der lange, meist mindestens 15jährige Verlauf bis zum Auftreten erster Symptome und das Verstreichen einer weiteren Zeitspanne von mehreren Jahren, bis sich das Vollbild entwickelt hat. Eine Feststellung, die VIGLIANI auch für seine Fälle von vasculärer Encephalopathie machte. Sie hatten eine durchschnittliche Exposition von 20 Jahren in der einen, von 18 Jahren in der anderen Viscosefabrik hinter sich, wobei zudem noch alle in der Spinnerei arbeiteten.

Einen relativ „stürmischen" Verlauf zeigte unser Fall 1, der die ersten Symptome nach 7 Jahren, das voll entwickelte Krankheitsbild nach $11^1/_2$ Jahren bot. Dies war aber auch der Patient, der als einziger akute rauschartige Vergiftungserscheinungen angab und an der Baratte arbeitete, also wahrscheinlich der Patient mit der stärkeren Exposition.

Dieses mindestens 5—10jährige Intervall zwischen dem Expositionsbeginn und dem ersten Auftreten von Erscheinungen legt die Annahme eines sekundären Stoffwechselgeschehens als Ursache der Gefäßaffektion nahe. Dabei kann es sein, daß Schwefelkohlenstoff selbst oder aber ein Abbauprodukt durch die Beeinflussung eines definierten Stoffwechselvorganges im Organismus die Gefäßwände in Mitleidenschaft zieht.

Es wäre auch noch zu überlegen, ob nicht eine andere bei der Viscoseverarbeitung anwesende Substanz und nicht CS_2, dem man ja bisher diese Veränderungen nicht zuschrieb, z. B. H_2S, bei chronischer Einwirkung die Gefäßschädigung hervorruft. Dem ist aber entgegenzuhalten, daß im Tierversuch Gefäßveränderungen durch chronische CS_2-Einwirkung erzeugt werden konnten, daß unsere Patienten sonst die Zeichen einer chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung aufwiesen und daß dies Krankheitsbild von anderen Betrieben, die auch Schwefelsäure, Schwefelwasserstoff, Laugen usw., aber keinen Schwefelkohlenstoff verarbeiten, nicht bekannt ist.

Wenn der Patient aus dem CS_2-haltigen Milieu entfernt wird, nehmen dessenungeachtet die einmal gesetzten vasculären Veränderungen ihren weiteren Verlauf. Die durch sie bedingten Veränderungen an Hirn und Nieren sind also nicht direkte Giftwirkung, sondern indirekte Giftnachwirkung, eine „metatoxische" Wirkung. Diesen Begriff der metatoxischen Wirkung wollten wir aber deshalb nicht auf das ganze Syndrom übertragen, weil wir noch zu wenig über die Rolle der direkten Giftwirkung bei der Pathogenese des beschriebenen Syndroms wissen.

Wohl der erste in der Literatur mitgeteilte, aber in seiner Besonderheit nicht voll erkannte Fall des Syndroms ist der bekannte Fall von ABE (1931). Das Syndrom wurde 1948 intuitiv von ATTINGER erfaßt, als er in der Schweiz. med. Wschr.

über „Schwefelkohlenstoffvergiftung unter dem ‚scheinbar ungewöhnlichen' Bilde einer schweren Gefäßkrankheit" berichtete. Er führte 5 Fälle an, von denen 4 einen erhöhten Blutdruck, 3 eine Retinopathie, 3 apoplektische Insulte und 3 verdickte rollbare Arterien hatten. Durch ein Gutachten von Minkowski, der bei einem Patienten als Ursache der cerebralen Symptome einen Gefäßverschluß annahm, war Attinger auf die Fährte gesetzt worden. Er hat 1952 noch 2 weitere Fälle angeführt, wobei der erste eine Hypertonie, Retinopathie und eine „cerebrale Gefäßsklerose" mit Hemiparese bei klinisch intakten Nieren aufwies, beim zweiten Fall bei normalem Blutdruck und normalem Urinbefund mit spezifischem Uringewicht von 1023 der Rest-N auf 43 mg-% erhöhtwar, woraus der Autor auf einen schweren vasculären Nierenschaden schloß. Bei beiden Patienten waren die Arterien wieder rollbar. Attinger kommt zum Schluß seiner Mitteilung zur Auffassung, daß das von ihm beschriebene Syndrom als eine der häufigsten Folgen der chronischen Schwefelkohlenstoffeinwirkung zu betrachten sei. Er war sich aber über die Stellung des Syndroms im Geschehen der CS_2-Intoxikation, die Möglichkeit des Auftretens als diffuse, unter dem einfachen Bild des psychoorganischen Syndroms verlaufende Encephalopathie und über die Art der Arterien- und Nierenveränderungen noch nicht im klaren. Autopsiebefunde lagen nicht vor. Das Zusammentreffen von Encephalopathie, Hypertonie und Nierenerscheinungen, vereinzelt mit den Zeichen der Nephrosklerose, teilten Vigliani und Cazzullo 1950 mit und definierten diese Erscheinungsform der chronischen CS_2Intoxikation in der auf S. 517 dargelegten Weise als diffuse arteriosklerotische Encephalopathie, gewöhnlich von Hypertonie und oft von Nephrosklerose begleitet.

1952 publizierte Uehlinger unsere ersten 3 Fälle unter dem Titel „Über die Schwefelkohlenstoff-Glomerulosklerose" zusammen mit einem 4. Fall von Attiner. Er umriß eine „typische Trias" mit hirnlokalem Psychosyndrom, hypertensiver Glomerulosklerose und Polyneuritis. Uehlinger nannte auch die Mediasklerose erstmals beim Namen, denn die Angaben von Lewey und Attinger beziehen sich auf „Arteriosklerose" bzw. die Beschreibung des Bildes der Mediasklerose: „verdickte, rollbare Arterien" (Attinger), die aber auch mit der Bezeichnung Arteriosklerose belegt wurden. Uehlingers Trias scheint uns deshalb nicht günstig gewählt zu sein, da wir gerade das Gefäßsyndrom herausstellen wollen, während die Polyneuritis unserer Auffassung nach nicht vasculär bedingt ist, viel früher auftritt und somit eine andere Seite der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung darstellt.

Schließlich haben sich Vigliani und zuletzt Nunziante Cesàro der Gefäßveränderungen bei Schwefelkohlenstoffvergiftung angenommen. Vigliani legte vor allem Gewicht auf die vasculäre Encephalopathie, wobei er aber Fälle mit Hypertonie und einen Sektionsfall mit Glomerulosklerose erwähnt, daraus aber keine weiteren Schlüsse zieht als in der mit Cazzullo publizierten Arbeit. Nunziante Cesàro führt nun alle Erscheinungen der chronischen Schwefelkohlenstoffintoxikation auf Gefäßveränderungen zurück: die Polyneuritis, die Myopathie, natürlich auch die Encephalopathie und seine „latente Nephropathie". Er mißt dabei dem Sympathicus große Bedeutung bei. Unserer Meinung nach schießt Nunziante Cesàro doch über das Ziel hinaus. Die chronische CS_2-Intoxikation ist keine ausschließliche Gefäßkrankheit. Das vasculäre Syndrom ist nur eine Manifestationsform der chronischen CS_2-Einwirkung. An einer direkten toxischen Wirkung des Schwefelkohlenstoffs auf das Nervensystem kann nicht gezweifelt werden. Dies beweisen die akuten rein nervösen Vergiftungserscheinungen, wie wir es bei der Encephalopathie ausführten. Die Polyneuritis halten wir ebenfalls für eine direkte neurotoxische Folge, worin wir auch durch die statistisch berechnete Unabhängigkeit der (vasculär bedingten) cerebralen Erscheinungen von der Polyneuritis (Lewey) bestärkt werden.

Man sieht, daß das Spätsyndrom als klinische Einheit sich langsam gestaltet hat, wobei unsere Beobachtungen am Anfang (Gsell) und am Schluß stehen, so daß wir heute das klinische Bild relativ scharf umreißen können. Man muß sich fragen, warum dieses Syndrom nicht früher beschrieben oder beobachtet wurde.

Zur Entstehung des Syndroms bedarf es zweier Vorbedingungen: erstens der Exposition in einem Milieu, das eine CS_2-Konzentration aufweist, die zwar über die unschädliche Menge hinausgeht, die aber nicht hoch genug ist, um subakute oder die üblichen chronischen Vergiftungserscheinungen in relativ kurzer Zeit hervorzurufen. Diese Konzentration dürfte sich nach den uns bekannten Bestimmungen zwischen 50 und 120 mg/m³ bewegen. Zweitens bedarf es einer genügend langen Exposition von mindestens 10 Jahren, meistens 20 und mehr. Es arbeiten aber nur wenige Arbeiter 20 Jahre im gleichen Betrieb am gleichen Arbeitsplatz, auch fällt ein Teil der prädisponierten Arbeiter vor dem Ausbruch des Spätsyndroms infolge früheren Auftretens von Zeichen einer chronischen Intoxikation im klassischen Sinne fort, da sie deshalb versetzt werden müssen. In der Schweiz wurden 2 Kunstseidefabriken 1922, eine 1926 und eine 1927 gegründet. Wir befinden uns also erst in den letzten Jahren zeitlich in der Periode, die zum Spätsyndrom führen kann, es war also auch deshalb nicht möglich, ähnliche Syndrome vorher zu beobachten. Schließlich muß noch berücksichtigt werden, daß bisher wohl verschiedene Fälle die, wie unsere Beobachtungen 4—6 vorwiegend cerebrale Erscheinungen aufwiesen, einfach unter der Diagnose „cerebrale Gefäßsklerose" liefen, wobei ein hinzutretendes „Schlägli" die Diagnose noch zu erhärten schien.

Wenn somit mühelos zu erklären ist, warum das vasculäre Spätsyndrom erst so sporadisch und tastend beschrieben wurde, so stellt sich die Frage, wie man dieses Syndrom in Zukunft richtig diagnostizieren kann. Hier muß entschieden darauf hingewiesen werden, daß wie alle anderen Symptome der akuten, subakuten und chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung auch die des vasculären Spätsyndroms allein unspezifisch und keineswegs für ein sulfocarboxisches Spätsyndrom beweisend sind. Auch heute gibt es noch keine pathognomonischen Veränderungen. Hingegen kann die Kombination der verschiedenen Symptome bei einer bekannten Exposition doch ein Mosaik bilden, daß im konkreten Fall an dem Vorliegen eines Spätsyndroms kein Zweifel mehr aufkommt. Einen der Grenzfälle, wo dem persönlichen Ermessen viel Spiel gelassen wird, bietet Fall 4, der erst zweimal negativ begutachtet wurde, bis der 3. Gutachter doch zur Annahme einer CS_2-Intoxikation kam, und bei dem einfach eine Arteriosklerose und Mediasklerose autoptisch gefunden wurde.

5. Die Beziehung der einzelnen Vergiftungserscheinungen zueinander

Die Einteilung von Merlevede haben wir bereits vorn angeführt. Das vasculäre Spätsyndrom schließt sich der Einteilung als 5. Gruppe an. Man kann es wegen seiner zeitlichen Besonderheiten und der wahrscheinlich nur indirekten CS_2-Wirkung nicht einfach der chronischen Vergiftung mit Polyneuritis, gastrischen Erscheinungen und leichten vorübergehenden neurovegetativen und cerebralen Symptomen gleichsetzen.

Wir haben die Vorstellung, daß der Quotient aufgenommene Schwefelkohlenstoffmenge/Zeit eine wesentliche Rolle spielt. Ist der Quotient groß, d. h. wird in kurzer Zeit viel CS_2 aufgenommen, so kommt es zu akuten Vergiftungserscheinungen, wird hingegen wenig CS_2 über eine lange Zeit aufgenommen, so kommt es zur chronischen Intoxikation. Wird die aufgenommene Menge noch geringer und die Zeit noch länger, so kommt es zum Spätsyndrom, das eine Sonderform der chronischen Vergiftung bildet. In der schematischen Darstellung (Abb. 10) wurde versucht, diese Relation anschaulich wiederzugeben, wobei aus didaktischen Gründen die Hypothese angenommen wurde, daß, wenn das Produkt CS_2-Menge und Zeit einen bestimmten Wert erreicht, klinische Erscheinungen auftreten. Die verschiedenen zeitlichen Verhältnisse des Auftretens der einzelnen Symptome oder Vergiftungsformen gewähren unserer Konzeption eine gewisse Bestätigung.

Nun wird es im praktischen Leben, im Fabrikbetrieb, nie ganz konstante Verhältnisse geben. Einmal ist die Raumluftkonzentration an CS_2 etwas höher als im Durchschnitt, das andere Mal muß ein Arbeiter sich wegen einer Reparatur etwas länger in höheren Konzentrationen aufhalten. So kann die gerade noch tolerierte Menge überschritten werden und es zu akuteren Vergiftungssymptomen kommen, weshalb man beim vasculären Spätsyndrom auch Symptome der klassischen chronischen CS_2-Vergiftung in der Anamnese oder gar die einer subakuten oder akuten Intoxikation aufdeckt. Polyneuritis oder Neuritis gehen mit der Entwicklung vasculärer Schäden nicht parallel. Fall 2 hatte bereits 10 Jahre früher eine Neuritis retrobulbaris, dieselbe erholte sich weitgehend, obwohl die vasculären Schäden Fortschritte machten. Erst zuletzt kam unter akuteren Symptomen die Neuritis wieder.

Es können somit in der Anamnese des Spätsyndroms frühere Vergiftungssymptome vorhanden sein, doch ist dies nicht unbedingt notwendig, weshalb wir auch die Aufnahme der Polyneuritis in die Trias nach Uehlinger nicht für zweckmäßig halten.

Schließlich ist noch die Frage zu streifen, warum drei unserer Fälle das Vollbild des vasculären Spätsyndroms aufwiesen, und die anderen drei nicht.

Eine individuelle Disposition zur CS_2-Vergiftung ist bekannt. So sollen Psychopathen, Leute mit Nervenleiden, Äthyliker, Jugendliche und Frauen speziell zur Vergiftung disponiert sein. Man darf wohl entsprechend eine gewisse Organdisposition, wie dies auch für andere Krankheiten bekannt ist, vermuten. So tritt einmal nur die vasculäre Encephalopathie in Erscheinung, das andere Mal imponiert vor allem die renale Affektion, und vielleicht ist auch einmal nur die Mediasklerose zu finden. Bisher ist aber eine isolierte Nierenaffektion oder eine unkomplizierte Mediaverkalkung nicht beschrieben worden. Es dürfte auch

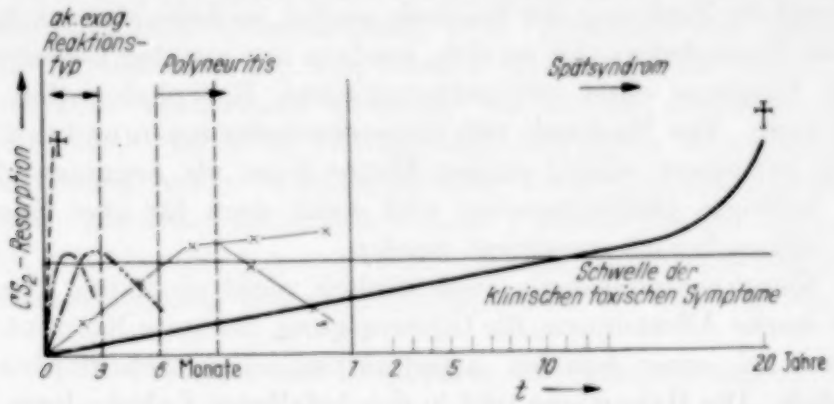


Abb. 10. Schematische Darstellung der zeitlichen Verhältnisse der verschiedenen durch Schwefelkohlenstoff bedingten Vergiftungsformen. Beim Überschneiden der Schwellenlinie kommt es zu klinischen Symptomen. Die perakute Intoxikation wie das Spätsyndrom haben eine ungünstige Prognose. In der Regel treten Psychosen vom akuten exogenen Reaktionstyp in den ersten 3 Monaten auf. Die Polyneuritis der chronischen Intoxikation erscheint meist nicht vor 6 Monaten. Das Spätsyndrom braucht mehrere Jahre, durchschnittlich 10, um in Erscheinung zu treten. Auf der Abszisse ist die Zeit, auf der Koordinate die resorbierte CS_2-Menge eingetragen. – – – perakute Vergiftung, –·–·– akute Vergiftung, –··–··– subakute Vergiftung, ——— chronische Vergiftung, ——— vaskuläres Spätsyndrom

schwer halten, im Einzelfall den Kausalzusammenhang mit der CS_2-Noxe zu beweisen. Nur die Untersuchung an einem großen Zahlenmaterial mit Vergleich gegenüber einer Normalgruppe — ähnlich wie bei den Untersuchungen von WEISE über das Magengeschwür — wird darüber entscheiden können. Immerhin sollte man heute beim Auftreten einer ungeklärten Nephropathia hypertensiva bei Viscosearbeitern an die Möglichkeit einer Schwefelkohlenstoff-Glomerulosklerose denken. Der Mediasklerose als Erscheinung kommt relativ wenig Bedeutung zu, da es sich ja um einen benignen Nebenbefund handelt, der keine Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit mit sich bringt.

6. Stellung des Spätsyndroms als Berufskrankheit

Wenn die Diagnose auf ein sulfocarbotoxisches vasculäres Spätsyndrom gestellt wird, so ist auch die Haftung der Versicherung gegeben, da es sich um eine berufliche Vergiftung und deren Folgen handelt. Wie sind aber die Erscheinungsformen des Spätsyndroms gegenüber banalen berufsfremden Erkrankungen abzugrenzen?

Wiederholt haben wir darauf hingewiesen, daß es sich bei den einzelnen Manifestationen des Spätsyndroms nicht um für Schwefelkohlenstoff-Einwirkung typische oder gar pathognomonische Veränderungen handelt. Im Gegenteil, die Unspezifität der Erscheinungen, die bei der langen Latenzzeit aus rein zeitlichen Gründen erst frühestens im mittleren Lebensalter auftreten können, wird im Einzelfall immer wieder die Entscheidung, ob es sich um eine berufliche Vergiftung oder um eine arbeitsfremde „endogene" Arteriosklerose handelt, erschweren.

Die Encephalopathie besitzt klinisch wie pathologisch-anatomisch weitgehend die Merkmale der Sclerosis cerebri, so daß nicht aus dem Vorliegen der Encephalopathie an sich, sondern nur aus den Begleitumständen die Diagnose einer sulfocarbotoxischen Encephalopathie gestellt werden kann. Der Nachweis von Liquorveränderungen und des Hydrocephalus bei einem relativ jungen Manne kann als Argument für eine exogen bedingte Gefäßalteration und somit auch für eine Encephalopathia sulfocarbonica verwertet werden.

Die Nierenveränderungen sind klinisch nicht eindeutig. Immerhin sind die starke Albuminurie, die Ödemneigung, das gute Konzentrationsvermögen bei einer banalen arteriosklerotischen Schrumpfniere ungewöhnlich. Die Hypertonie tritt in den befallenen Lebensaltern an sich relativ häufig auf. Sie könnte daher auch ohne CS_2-Wirkung entstanden sein und zu einer Encephalopathia hypertensia führen. Starke Fundusveränderungen, erheblich erhöhter NAD lassen die vasculär-toxische Komponente erkennen.

Die Mediasklerose kann nur im Rahmen der übrigen Erscheinungen der Beweisführung dienen. Wir halten bei jüngeren Patienten, bei denen eine CS_2-Intoxikation in Betracht kommt, eine Mediasklerose für einen der zugunsten einer Intoxikation anzuführenden Befunde. Die isolierte Mediasklerose hingegen besitzt, da sie auch vereinzelt vor 50 Jahren auftreten kann, keine Beweiskraft für das Vorliegen eines Spätsyndroms.

Stellt sich die Frage, ob ein berufliches, schwefelkohlenstoffbedingtes, vasculäres Spätsyndrom vorliegt, so spricht das Erfülltsein folgender Vorbedingungen zugunsten einer toxischen Genese:

1. Langjährige Exposition in einem CS_2-gefährdeten Milieu. Nach unseren Kenntnissen dürften 5—7 Jahre die unterste zeitliche Grenze bis zum Auftreten eines Spätsyndroms darstellen.

2. Relativ jugendliches Alter,

3. Gleichzeitigkeit verschiedener Manifestationen an Hirn, Nieren, Arterien,

4. Nachweis von akuten, subakuten oder chronischen Intoxikationserscheinungen in der Vorgeschichte,

5. Raumluftanalysen mit einem CS_2-Gehalt über 50 mg/m³ am Arbeitsplatz,

6. Gehäuftes Auftreten von Intoxikationserscheinungen bei anderen Arbeitern des gleichen Betriebes,

7. Fehlen einer familiären Belastung mit Arteriosklerose, Nephropathien, Blutdruckleiden.

Wenn auch alle Untersuchungen im Laboratorium und im Röntgeninstitut keine Diagnose liefern können, so halten wir doch folgende Untersuchungen zur klinischen Abklärung für geeignet, um zu entscheiden, ob ein Spätsyndrom vorliegt:

Neben der Allgemeinuntersuchung: Eingehende neurologische und ophthalmoskopische Untersuchung, evtl. psychiatrische Exploration, Audiometrie, Bestimmung von Zucker, Gesamteiweiß, Rest-N, Cholesterin im Blut, wiederholte Kontrolle von Eiweiß, Sediment und spezifisches Gewicht im Urin, Nierenfunktionsprüfung, Röntgenaufnahme der Vorderarmarterien, Lumbalpunktion, Pneumoencephalogramm, Oscillometrie. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen sollte es möglich sein, sich über das Ausmaß einer allfälligen Gefäßaffektion und über deren Zusammenhang mit der CS_2-Exposition ein Bild zu machen.

7. Prognose und Prophylaxe des Spätsyndroms

Wie unsere Beobachtungen zeigen, ist die Prognose des vasculären Spätsyndroms recht ungünstig. Von 6 Fällen sind bisher 5 gestorben, nur Fall 5 lebt noch im Alter von 52 Jahren, vollkommen dement, aber körperlich ziemlich rüstig, wegen seines Geisteszustandes vollständig hilflos. Während die Symptome der chronischen Vergiftung sich teilweise zurückbilden oder stationär bleiben und nur wenige eine Verschlechterung zeigen, scheint der einmal erreichte Alterationszustand der Gefäße irreversible Schäden zu setzen, die im Gegensatz zur chronischen Intoxikation selbst nach Entfernung aus dem toxischen Milieu mit fast schicksalhaftem Verlauf fortschreiten. Attinger wies auf diese Tatsache bei seinen Patienten hin.

Die *Prophylaxe* des vasculären Spätsyndroms ist natürlich die der Schwefelkohlenstoffvergiftung an sich: Ventilation mit Abzug nach unten (CS_2 ist schwerer als Luft), möglichst arbeiten mit geschlossenen und mechanisch zu bedienenden Systemen. Schutz von Haut und Körper durch geeignete Kleidung und Handschuhe. Durch unsere Beobachtungen ergibt sich aber noch zusätzlich, daß die bisher als tolerabel geltende CS_2-Konzentration von 50—100 mg/m³ bereits zu hoch ist. Es ist daher zu fordern, daß die Konzentrationen sich konstant unter 30 mg/m³, d. h. 0,03 mg/l bewegen. Weiterhin sind eine Verkürzung der Arbeitszeit oder ein turnusmäßiger Wechsel von CS_2-gefährdeten Arbeitsplätzen mit CS_2-freien zu empfehlen. Schließlich ist bei den ersten Zeichen einer chronischen Intoxikation der betreffende Arbeiter definitiv aus dem Viscosebetrieb zu entfernen. Zu welchen schweren Zuständen

es kommt, wenn nach scheinbarer Erholung die Arbeit wieder aufgenommen wird, zeigen unsere Fälle. Jugendliche, Äthyliker, Patienten mit Nervenleiden, Psychopathen oder sonst mit Krankheiten Behaftete sollten in einem gefährdeten Betrieb überhaupt nicht eingestellt werden.

Eine medikamentöse Prophylaxe könnte die Verabreichung von Thiamin darstellen. Auch wird sich eine cholesterinarme, aber eiweißreiche (SH-Gruppen!) Kost vertreten lassen.

Zusammenfassung

Klinisch zeigt die Schwefelkohlenstoffvergiftung perakute, subakute und chronische Intoxikationsformen. Von diesen ist heute die chronische Vergiftung die wichtigste. Die Symptomatologie der chronischen Vergiftung mit Polyneuritiden, psychoorganischen Veränderungen, Stammhirnerscheinungen, Magenbeschwerden, Augenveränderungen und gewissen Verschiebungen im Blutchemismus wird in einer Übersicht zusammengefaßt.

Mitteilung von 6 eigenen Beobachtungen von Schwefelkohlenstoffvergiftung, die ein für die bisher bekannte chronische CS_2-Intoxikation ungewöhnliches Bild zeigten. Sie zeichnen sich aus durch das Vorliegen einer *diffusen vasculär bedingten Encephalopathie* mit Ausgang in Demenz und Zeichen des degenerativen Hirnabbaus, durch Hypertonie in 5 Fällen, von denen 3 Fälle Zeichen einer *Nephropathie* und autoptisch die von Uehlinger beschriebene *Schwefelkohlenstoff-Glomerulosklerose* aufwiesen, und durch *Mediasklerose* in allen Fällen. Diese Beobachtungen gestatten die Abgrenzung eines *vasculären sulfocarbotoxischen Spätsyndroms* als einer Sonderform der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung. Die *Encephalopathie* des Syndroms zeigt neben psychoorganischem Syndrom lokalisierte corticale Veränderungen, extrapyramidale Störungen, Veränderungen im Bereich der Hirnnerven. Die *Nephropathia sulfocarbotoxica* geht mit Hypertonie, Albuminurie, Mikrohämaturie, Cylindrurie und Augenfundusveränderungen einher. Die *Mediasklerose* als klinisch wenig berücksichtigte Form der Arterienveränderung führt zu keinen sekundären Veränderungen und ist ein im Rahmen des Gesamtbildes zu verwertender Befund. Auf die Rolle der Arteriosklerose im allgemeinen bei der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung wird kurz eingegangen.

Das vasculäre Spätsyndrom ist eine späte, meist nach 10—15 Jahren Exposition einsetzende, an den Gefäßen lokalisierte Form der chronischen CS_2-Intoxikation. Der Verlauf des Syndroms ist nach Auftreten schwerer klinischer Erscheinungen als Ausdruck eines gewissen Endzustandes relativ rasch progredient und prognostisch ungünstig. Von 6 beobachteten Patienten starben 5 innerhalb von 5 Jahren nach dem Auftreten schwererer Erscheinungen. Die klinische Bedeutung des

Spätsyndroms wurde bisher mit wenigen Ausnahmen nicht erkannt oder unterschätzt. Die Kenntnis des Syndroms hat aber prophylaktische und versicherungstechnische Bedeutung.

Literatur

Abe, M.: Beitrag zur pathologischen Anatomie der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung. Jap. J. Med. Sci. **3**, 1 (1933). — Alpers, J. B., and F. H. Lewey: Changes in the nervous system following carbon disulfide poisoning in animals and men. Arch. of Neur. **44**, 725 (1940). — Anderson, W. A. D.: Pathology. St. Louis 1948. — Anfré, M. J.: Sur l'hysterie sulfocarbonnée. Arch. Mal. profess. **12**, 9 (1951). — Attinger, E.: Chronische Schwefelkohlenstoffvergiftung unter dem scheinbar ungewöhnlichen Bilde einer schweren Gefäßkrankheit. Schweiz. med. Wschr. **1948**, 667. — Chronische Schwefelkohlenstoffvergiftung unter dem Bilde einer schweren Gefäßkrankheit. Schweiz. med. Wschr. **1952**, 829. — Audo-Gianotti, G. B.: Le Parkinsonisme sulfocarboné professionel. Presse méd. **1932**, 1289. — Baader, E. W.: Gewerbekrankheiten, S. 161—167. München 1954. — Bailard, P., F. Jourdan et J. Heyraud: Circulations cérébrale et rétinienne. Presse méd. **1952**, 805. — Benecke, A.: Studien über Gefäßerkrankungen durch Gifte. Arch. path. Anat. **191**, 208 (1908). — Besnier, J.: Les signes d'alarme du sulfocarbonisme professionel. Diss. Paris 1943. — Bleuler, M.: Lehrbuch der Psychiatrie. Berlin 1941. — Blumenthal, H. T., A. I. Lansing and P. A. Wheeler: Calcification of the media of the human aorta and its relation to intimal arteriosclerosis. Amer. J. Path. **20**, 665 (1944). — Borbély, F.: Erkennung und Behandlung der organischen Lösungsmittelvergiftungen, S. 132—140. Bern 1946. — Demme, H.: Liquordiagnostik. München 1935. — Derobert, L.: Intoxications et maladies professionelles. Paris 1955. — Dock, G., in Harrison: „Principles of Internal Medicine: Arteriosclerosis", S. 1339. Philadelphia 1950. — Ferraro, A.: Arch. of Neur. **44**, 738 (1940). — Garde, A., F. Tolot et P. F. Girard: Hémisyndrome cérébelleux par sulfocarbonisme probable. Arch. Mal. profess. **14**, 67 (1953). — Götze, K.: Kunstseide und Zellwolle nach dem Viscoseverfahren. Berlin 1940. — Gordon, D.: Acute carbon disulfide poisoning. Report of three cases, one fatal. Med. J. Austral. **362**, 95 (1949). — Gordy, S. T.: Diskussionsvotum. Arch. of Neur. **44**, 739 (1940). — Gsell, O.: Nephritis bei chronischer Schwefelkohlenstoff- und Bleivergiftung, sowie bei Silikose. Z. Unfallmed. u. Berufskrkh. (Zürich) **41**, 55 (1948). — Heydt, A. v. d.: Schwefelkohlenstoffpolyneuritis. Nervenarzt **22**, 93 (1951). — Jordi, A.: Berufskrankheiten in der Viskose-Industrie. Praxis (Bern) **33**, 75 (1944). — Jores, L.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von Henke-Lubarsch, Bd. 2, S. 630. Berlin: Springer 1924. — Kobert, R.: Lehrbuch der Intoxikationen, Bd. II, spez. Teil, S. 821. Stuttgart 1902. — Lewey, F. H.: Neurological, medical and biochemical signs and symptoms indicating chronic industrial disulfide absorption. Ann. Int. Med. **15**, 869 (1940). — Lindbom, A.: In Schinz-Baensch-Friedl-Uehlinger: Mediasklerose, S. 1810. Stuttgart 1952. — Merlevede, E.: Bejdrage tot de Toxicologie van de Zwavelkoolstof. Proefschrift, Gent 1951. — Mönckeberg, J. G.: Über die reine Mediaverkalkung der Extremitäten und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. Virchows Arch. **171**, 141 (1903). — Nunziante Cesàro, A.: L'esplorazione funzionale del rene nel solfocarbonismo professionale. Med. Lav. **43**, 356 (1952). — Il solfocarbonismo cronico quale encefalovasculopatia primitiva. Giorn. Clin. med. **34**, 731 (1953). — Note istopatologiche sul solfocarbonismo sperimentale cronico. Fol. med. (Napoli) **37**, 466 (1954). — Nunziante Cesàro, A., e G. Carlevaro: Alterazioni oculari sul solfocarbonismo professionale. Fol. med.

(Napoli) **36**, 493 (1953). — Nunziante Cesàro, A., e S. Luccarelli: Osservazioni arteriografiche cerebrali nel solfocarbonismo cronico. Fol. med. (Napoli) **37**, 264 (1954). — Nunziante Cesàro, A., e M. Salvini: Osservazioni elettroencefalografiche sul solfocarbonismo professionale. Fol. med. (Napoli) **36**, 409 (1953). — Nunziante Cesàro, A., E. Sipala e E. Zunini: Sul sulfocarbonismo. Fol. med. (Napoli) **33**, 661 (1952). — Oettel, H.: Einwirkung organischer Flüssigkeiten auf die Haut. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **183**, 642 (1936). — Ramsthaler, K.: Der Chemiewerker in der Zellwolle und Kunstseidefabrik (Viskoseverfahren), 2 Bde. Berlin 1941 u. 1945. — Ranelletti, A.: Die berufliche Schwefelkohlenstoffvergiftung in Italien. Arch. Gewerbepath. **2**, 664 (1931). — Scheller, H.: Die Erkrankungen der peripheren Nerven, Polyneuritis durch CS_2. In Handbuch der inneren Medizin, Bd. V/2, S. 274. Berlin 1953. — Schramm, H.: Chronische Schwefelkohlenstoffvergiftungen in der Kunstseide- und Zellstoffindustrie. Dtsch. med. Wschr. **1940**, 180. — Silbert, S., H. J. Lippman and E. Gordon: Mönckebergs Arteriosclerosis. J. Amer. Med. Assoc. **151**, 1176 (1953). — Stössel, J. U.: Über die Beziehung des Skelettes zu der Mediaverkalkung der Arterien. Diss. Bern 1951. — Strittmatter, C. F., T. Peters and R. W. McKee: Metabolism of labeled carbon disulfide in Guinea pigs and mice. Arch. Industr. Hyg. a. Occup. Med. **1**, 54 (1950). — Taeger, H.: Die Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten, S. 158—170. Berlin 1951. — Uehlinger, E.: Über Schwefelkohlenstoff-Glomerulosklerose. Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **15**, 217 (1952). — Vigliani, E. C.: Carbon disulfide poisoning in viscose rayon factories. Brit. J. Industr. Med. **11**, 235 (1954). — Vigliani, E. C., e C. L. Cazzullo: Alterazioni del sistema nervosa centrale di origine vascolare nel sulfocarbonismo. Med. Lav. **41**, 49 (1950). — Waterman, N.: Einige Bemerkungen zur Frage: Arteriosklerose nach Adrenalininjektion. Virchows Arch. **191**, 102 (1908). — Weise, W.: Magen-Darmerkrankungen durch chronische Schwefelkohlenstoff- und chronische Schwefelwasserstoffinhalationen. Arch. Gewerbemed. **4**, 219 (1933).

Priv.-Doz. Dr. H. K. v. Rechenberg,
Medizinische Universitäts-Poliklinik, Basel, Hebelstr. 1

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 531—538 (1957)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag
(Vorstand: Prof. Dr. J. Teisinger)

Der Einfluß von Schwefelkohlenstoff auf proteolytische Enzyme

Von

B. Souček, Z. Mádlo und H. Holeyšovská, Prag

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 15. April 1957)

Die in letzter Zeit vorgenommenen Arbeiten zeigten, daß Schwefelkohlenstoff sich nicht nur mit den Aminosäuren im Blut [Souček und Mádlo (1), (2), (3)], sondern auch mit einigen Proteinen, wie z. B. mit Albumin [Souček und Mádlo (1), Bobsien, Vigliani und Pernis, Mádlo und Souček (2)] und mit Chymotrypsinogen (Chervenka und Wilcox) verbindet.

In einer Reihe von Arbeiten wurde gezeigt, daß Schwefelkohlenstoff die Tätigkeit einiger Enzyme hemmt. Ambrosio fand eine deutliche Hemmung der plasmatischen Lipase, Diastase und Katalase, McKee und Mitarbeiter eine Hemmung der Succinoxydase, Peizker der Cytochromoxydase, Mádlo und Souček (1) der Cholinesterase. Uenishi fand bei Angestellten in Viscosebetrieben die Aktivität der Cholinesterase verringert, bei Tierversuchen sodann je nach den Versuchsbedingungen entweder eine Verringerung oder Erhöhung der Aktivität. Vigliani und Pernis stellten eine Hemmung der Lezithinase, eines im α-Toxin des Clostridium Welchii enthaltenen Enzyms fest. Velluz konstatierte, daß Schwefelkohlenstoff das Tetanustoxin völlig inaktiviert, so daß es seine Wirksamkeit verliert. In ähnlicher Weise stellten Scaglioni und Lennovari fest, daß Schwefelkohlenstoff außer Tetanustoxin auch noch das Botulotoxin, sowie das diphtherische, Staphylokokken- und Dysenterietoxin inaktiviert.

Im Sinne unserer Konzeption bezüglich der Wirkung von Schwefelkohlenstoff im Organismus kann man auch den Einfluß von Schwefelkohlenstoff auf die Tätigkeit der Enzyme (und anderer Stoffe) dadurch erklären, daß durch seine Verbindung mit freien Aminogruppen des Enzyms Stoffe mit der charakteristischen =N-CS-SH-Gruppe entstehen. Die Umwandlung der basischen -NH_2-Gruppe in eine saure -SH-Gruppe trägt mit größter Wahrscheinlichkeit die Verantwortung für die Veränderung der Eigenschaften der ursprünglichen Stoffe, die eine -NH_2-Gruppe enthielten.

In unserer Arbeit verfolgten wir, ob und inwieweit Schwefelkohlenstoff die proteolytischen Enzyme Pepsin, Trypsin und Chymotrypsin, sowie die Spaltung von Albumin durch diese Enzyme beeinflußt. Mit einem ähnlichen Problem beschäftigten sich auch Brieger und Friedman, stellten jedoch keine Wirkung des Schwefelkohlenstoffs auf die Spaltung des Albumins fest. Peters, Wakelin und Cecil fanden, daß Trypsin und Chymotrypsin durch einige, Thiolgruppen enthaltende Stoffe inaktiviert werden.

Diese Beobachtung der letzterwähnten Autoren steht im Einklang mit unseren Vorstellungen über die Umwandlung von Schwefelkohlenstoff im Organismus, wobei Verbindungen entstehen, die SH-Gruppen enthalten. Es war daher möglich vorauszusetzen, daß es zu einer Hemmung der erwähnten proteolytischen Enzyme durch Dithiocarbamincarbonsäuren und ähnliche Stoffe, welche durch Verbindung des Schwefelkohlenstoffs mit Aminogruppen einiger Stoffe im Organismus entstehen, kommt. Außerdem stand es zu erwarten, daß die erwähnten proteolytischen Enzyme, da sie den Charakter von Eiweißstoffen tragen, mit Schwefelkohlenstoff reagieren werden; dadurch müßte ihre Fähigkeit, Eiweiß zu spalten, gestört sein. Die von uns angestellten Versuche haben unsere Voraussetzungen bestätigt.

Arbeitsmethodik

1. Verwendete Reagentien. Menschliches Serumalbumin wurde mittels alkoholischer Fraktionierung nach Cohn hergestellt; es war elektrophoretisch einheitlich. Das Pepsinpräparat war zweimal umkristallisiert, muzinfrei, das Trypsin ein Präparat der Fa. Organofarma, Prag, kristallinisch mit einem Gehalt von 50% Magnesiumsulfat; das Chymotrypsin, ebenfalls ein Präparat der Fa. Organofarma, Prag, war kristallinisch, mit einem Gehalt von 50% Amoniumsulfat und sekundärem Natriumsulfat. Das Calciumsalz der N-Dithiocarbaminpropionsäure wurde durch Reaktion von d-l-Alanin mit Schwefelkohlenstoff hergestellt.

2. Arbeitsvorgang. a) Die Reaktion des Pepsins, Trypsins und Chymotrypsins mit Schwefelkohlenstoff wurde derart durchgeführt, daß zu 5 ml einer 2%igen Enzymlösung im Phosphatpuffer mit einem p_H von 7,4 immer je 80 μg Schwefelkohlenstoff zugeführt wurden und das Gemisch 20 Std bei 37° C in gut verschlossenen Glasgefäßen inkubiert wurde. Hierauf wurde unverbrauchter Schwefelkohlenstoff quantitativ mittels eines Stickstoffstroms ausgetrieben und colorimetrisch bestimmt, das Reaktionsprodukt des Enzyms mit Schwefelkohlenstoff durch Hinzufügen eines gleichen Quantums von 2-N-Schwefelsäure bei einer Tenperatur von 100° C innerhalb 30 min zersetzt und der frei gewordene Schwefelkohlenstoff wiederum colorimetrisch bestimmt [Součeк und Mádlo (3)]. Parallel wurde ein Kontrollversuch durchgeführt, wobei Schwefelkohlenstoff mit dem verwendeten Phosphatpuffer inkubiert wurde.

b) Die Reaktion des Albumins mit Schwefelkohlenstoff ging im 0,1 M Phosphatpuffer mit einem p_H 7,4 vor sich. Zu 25 ml einer 1,25%igen wäßrigen Serumalbuminlösung wurden 100, bzw. 200 μg, bei anderen Versuchen 25 bzw. 126 mg CS_2 zugefügt und 20 Std bei einer Temperatur von 37° C inkubiert.

c) Die Spaltung des Substrates (= reines Albumin oder Albumin nach Reaktion mit Schwefelkohlenstoff) wurde durch Inkubation mit der Lösung des betreffenden Enzyms bei 37° C durchgeführt. Das Enzym wurde in 0,005 M Chlorwasserstoffsäure derart gelöst, daß die Konzentration des Pepsins 100 μg/ml, des Trypsins 200 μg/ml und des Chymotrypsins 800 μg/ml betrug. Zu 20 ml der wäßrigen Lösung von Albumin (rein oder nach Reaktion mit CS_2) wurde Chlorwasserstoffsäure oder Natriumhydroxid in solchen Mengen zugefügt, daß nach Zugabe von 5 ml einer Lösung des betreffenden Enzyms das p_H 1,8—2,0 für Pepsin und 7,7—9,0 für Trypsin und Chymotrypsin betrug. Die Mischung wurde mit Wasser auf 25 ml aufgefüllt, so daß die Lösung nunmehr 1% Albumin enthielt. Vor der Spaltung durch Trypsin und Chymotrypsin wurde das Substrat durch Erhitzen auf 60° C 20 min lang denaturiert.

Bei den Versuchen, bei welchen der Einfluß des freien Schwefelkohlenstoffes und des Calciumsalzes der N-Dithiocarbaminpropionsäure auf die Spaltung reinen Albumins verfolgt wurde, wurde der inhibierende Stoff erst zum Schluß nach Hinzufügung des Enzyms in die Reaktionsmischung beigegeben. Sodann wurde auf 37° C erhitzt und der Grad der Hydrolyse bestimmt.

d) Der Grad der Hydrolyse wurde in Proben, die in Intervallen von je 10 min entnommen wurden, bestimmt. Der Reaktionsmischung wurden 5 ml mittels einer Pipette entnommen, 5 ml 0,3 M-Trichloressigsäure zugefügt und im Filtrat die Menge des nicht proteinischen Stickstoffs mittels Kjeldahlmethode festgestellt. Bei den Versuchen, bei welchen die Wirkung von Mikrogramm-Mengen des CS_2 verfolgt wurde, wurde der Grad der Hydrolyse durch die Biuret-Reaktion bestimmt.

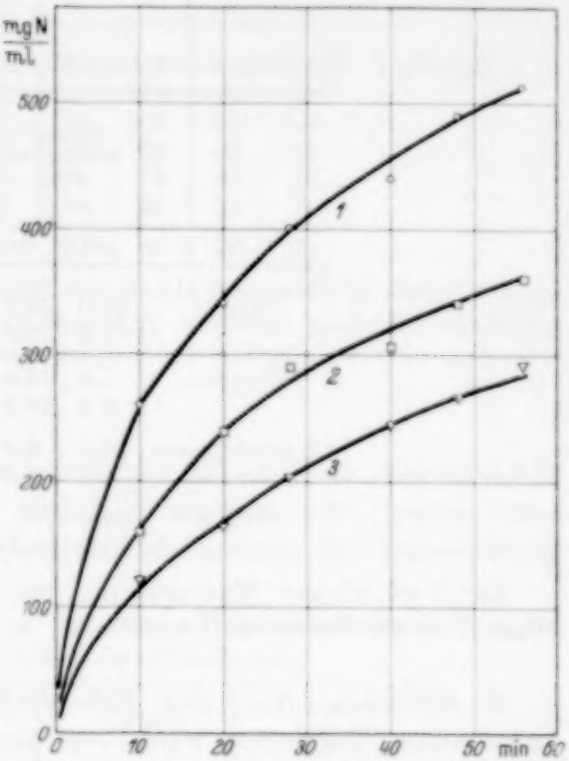


Abb. 1. Die peptische Spaltung des mit Schwefelkohlenstoff versetzten Albumins. o——o Normales Albumin. □——□ 250 mg Albumin nach 20 Std Zusatz von 25 mg Schwefelkohlenstoff bei 37° C. ▽——▽ 250 mg Albumin nach 20 Std Zusatz von 126 mg Schwefelkohlenstoff bei 37° C

e) Die Menge des nicht proteinischen Stickstoffs in 1 ml der analysierten Probe der inkubierten Mischung wurde in seiner Abhängigkeit von der Dauer der Hydrolyse in ein Diagramm aufgetragen. Als Beispiel ist in Abb. 1 der Verlauf der peptischen Spaltung von Albumin, welches vorher mit verschiedenen Mengen Schwefelkohlenstoff reagiert hatte, angeführt.

Aus den Ergebnissen der Spaltung des reinen sowie des durch Schwefelkohlenstoff veränderten Substrates wurde der Prozentsatz der Hemmung errechnet.

Versuchsergebnisse

1. Alle 3 untersuchten Enzyme reagieren mit Schwefelkohlenstoff, Chymotrypsin am meisten, Trypsin weniger und Pepsin am wenigsten

(Tabelle 1). Durch die Reaktion von Schwefelkohlenstoff mit diesen Stoffen entstehen deutlich 2 verschiedene Arten von Verbindungen: die eine von ihnen kann durch leichte saure Hydrolyse zersetzt werden, die andere keinesfalls[1]. Diese beiden Arten von Verbindungen sind bei den untersuchten Enzymen in verschiedenem Maße vertreten, wie dies Tabelle 1 veranschaulicht. Die durch Reaktion von Schwefelkohlenstoff mit den genannten Enzymen entstandenen Verbindungen spalten normales Albumin nicht.

Tabelle 1. *Reaktion des Schwefelkohlenstoffs mit proteolytischen Enzymen*

	Unverbrauchter CS_2		Nach saurer Zersetzung gefundener CS_2		Fest an das Enzym gebundener CS_2	
	μg	%	μg	%	μg	%
Pepsin	18,0	28,1	11,0	17,2	34	54
	17,5	27,5	12,2	19,0	33,3	52
Trypsin	7,0	11,0	3,0	4,7	53	83
	6,5	10,2	2,5	3,9	54	85
Chymotrypsin	4,0	6,3	0	0	59	92
	4,0	6,3	0	0	59	92
Puffer	63,0	—	0	—	—	—
	65,0	—	0	—	—	—

Zu 5 ml 2%iger Enzymlösung im Phosphatpuffer (p_H 7,4) wurden je 80 μg Schwefelkohlenstoff zugefügt.

2. Albumin, das mit Schwefelkohlenstoff während 20stündiger Inkubation reagierte, wird von den verwendeten Enzymen weniger als reines Albumin gespalten (Tabelle 2)[2].

3. Wenn man Schwefelkohlenstoff zu Albumin zugibt und sofort untersucht, ist die Spaltungshemmung bei allen 3 Enzymen geringer als in jenen Fällen, in welchen Albumin gespalten wird, das durch 20 Std mit Schwefelkohlenstoff reagiert hat (Tabelle 3). Die Spaltung durch Pepsin war in diesem Falle überhaupt nicht beeinflußt, die Spaltung durch Chymotrypsin war im Durchschnitt zu 16% gehemmt, ohne Rücksicht auf die zugefügte Menge von Schwefelkohlenstoff.

[1] Das Reaktionsprodukt von Schwefelkohlenstoff und Albumin wird durch saure Hydrolyse überhaupt nicht gespalten [Mádlo und Souček (2)], das Produkt aus Schwefelkohlenstoff und Chymotrypsinogen dagegen vollkommen zersetzt (Chervenka und Wilcox).

[2] In den Versuchen, bei welchen Albumin mit Mikrogramm-Mengen von CS_2 inkubiert worden war, wurde eine leichte Inhibition von ungefähr 3% festgestellt. Diese Verringerung ist jedoch nicht beweiskräftig, da sie sich noch in den Grenzen experimenteller Fehler bewegt; sie ist daher in der Tabelle 2 nicht angeführt.

Die größte Hemmung wurde in dieser Versuchsanordnung bei Spaltung von Trypsin gefunden, wobei eine größere Menge zugefügten Schwefelkohlenstoffs auch eine größere Inhibition bewirkte.

Tabelle 2. *Hemmung der Spaltung von Albumin, das mit Schwefelkohlenstoff reagiert hat*

Zeit	Pepsin		Trypsin		Chymotrypsin	
min	1	2	1	2	1	2
10	38	54	53	53	40	40
20	32	52	66	74	50	47
30	30	48	63	75	50	50
40	30	47	65	70	53	53
50	29	46	70	73	53	52
60	31	45	68	70	54	57
Durchschnitt	32	49	64	69	50	50

Zu 25 ml 1%iger Albuminlösung wird Schwefelkohlenstoff in einer Menge von 25 mg (Kolonne 1), bzw. 126 mg (Kolonne 2) zugefügt und die Mischung 20 Std lang bei 37° C *inkubiert*. Die Ergebnisse sind in Prozenten der Anfangsaktivität in Zeit 0 min ausgedrückt.

4. In Versuchen, bei welchen zu normalem Albumin das Calciumsalz der Dithiocarbaminopropionsäure zugefügt worden war, wurde eine Spaltungshemmung festgestellt, welche der Hemmung bei Verwendung

Tabelle 3. *Hemmung der Spaltung von Albumin durch proteolytische Enzyme in Gegenwart von freiem Schwefelkohlenstoff*

Zeit	Pepsin		Trypsin		Chymotrypsin	
min	1	2	1	2	1	2
10	0	0	23	16	12	22
20	0	0	19	21	15	21
30	0	0	20	20	15	17
40	0	0	20	30	15	14
50	0	0	13	32	14	17
60	0	0	17	31	14	16
Durchschnitt	0	0	19	25	14	18

Zu 25 ml 1%iger Albuminlösung wurde Schwefelkohlenstoff in einer Menge von 25 mg (Kolonne 1), bzw. 126 mg (Kolonne 2) zugefügt. Die Ergebnisse sind in Prozenten der Anfangsaktivität in Zeit 0 min ausgedrückt.

von Schwefelkohlenstoff ohne Inkubation äußerst ähnlich war; die Spaltung durch Pepsin wurde überhaupt nicht beeinflußt, die Spaltung durch Chymotrypsin wurde im Durchschnitt um 19% gehemmt und die Spaldung durch Trypsin im Durchschnitt um 32% (Tabelle 4).

Tabelle 4. *Hemmung der Spaltung von Albumin durch proteolytische Enzyme in Gegenwart des Calciumsalzes der Dithiocarbaminopropionsäure*

Zeit min	Pepsin	Trypsin	Chymotrypsin
10	0	29	22
20	0	35	15
30	0	30	19
40	0	30	19
50	0	33	21
60	0	34	18
Durchschnitt	0	32	19

Zu 25 ml 1%iger Albuminlösung wurden in allen Fällen 14,74 mg Calciumsalz der Dithiocarbaminopropionsäure zugefügt. Die Ergebnisse sind in Prozenten der Anfangsaktivität in Zeit 0 min ausgedrückt.

Analyse der Resultate und Diskussion

Unsere Ergebnisse stehen im Widerspruch zu einigen Befunden von Brieger und Friedman, die keine Veränderung in der Spaltung von Albumin durch Pepsin, Trypsin und pankreatische Lipase unter dem Einfluß von Schwefelkohlenstoff feststellten, auch wenn sie in einigen Fällen die gleiche Menge Schwefelkohlenstoff verwendeten, d. h. 126 mg. Albumin wurde nach Kontakt mit Schwefelkohlenstoff bei ihren Versuchen genauso wie normales Albumin gespalten. Diese Befunde können im Falle der Spaltung durch Pepsin dadurch erklärt werden, daß eine zu verdünnte Lösung des Enzyms verwendet wurde (5%ige Lösung in einer Verdünnung 1:250), so daß der Gesamteffekt sehr abgeschwächt war, besonders wenn sie nur 63 und 10 mg hinzugeführten Schwefelkohlenstoff verwendeten. In ihrer Arbeit ist auch nicht angegeben, bei welchen Temperaturen gearbeitet wurde. Falls die Temperatur niedriger als 37° C war, müßte der Endeffekt geringer als bei unseren Versuchen und daher kaum von experimentellen Fehlern zu unterscheiden sein.

Peters, Wakelin und Cecil konnten nicht feststellen, daß Diäthyldithiocarbaminsäure eine hemmende Wirkung auf die Spaltung des Albumins durch Trypsin und Chymotrypsin habe. Hingegen hemmten diese Spaltung unter anderem Cystein, Glutathion, BAL. Dithiocarbamincarboxylsäuren, welche im Organismus aus Schwefelkohlenstoff und Aminosäuren entstehen und deren eine als Beispiel die in unserem Falle verwendete Dithiocarbaminopropionsäure ist, reihen sich in die andere Gruppe ein, und zwar zwischen die Stoffe, die eine inhibierende Wirkung auf die Spaltung des Albumins durch die proteolytische Enzyme haben.

Die Enzyme Pepsin, Trypsin und Chymotrypsin, die mit Schwefelkohlenstoff reagierten, spalten normales Albumin nicht. Albumin nach Reaktion mit Schwefelkohlenstoff wird durch diese Enzyme schwieriger und unvollkommener gespalten als normales Albumin. Außerdem wird

die Spaltung normalen Albumins noch durch freien Schwefelkohlenstoff inhibiert und auch durch Dithiocarbamincarboxylsäuren, die durch die Verbindung von Schwefelkohlenstoff mit Aminosäuren entstehen. Man kann daher begründeterweise annehmen, daß im Organismus, der dem Einfluß von Schwefelkohlenstoff ausgesetzt ist, sich diese 3 Effekte summieren und das Ergebnis hiervon ist, daß Albumin — und höchstwahrscheinlich auch andere Eiweißstoffe — unvollkommener und im geringeren Maße als unter normalen Umständen gespalten werden. Mit der Nahrung aufgenommene Eiweißstoffe werden nicht in dem Maße, wie dies sein sollte und könnte, genützt. Die Folge hievon können mannigfaltige Funktionsstörungen des Verdauungstraktes sein, wie sie bei Schwefelkohlenstoffvergiftungen beobachtet werden.

Zusammenfassung

1. Die proteolytischen Enzyme Pepsin, Trypsin und Chymotrypsin verbinden sich mit dem Schwefelkohlenstoff. Die durch diese Reaktion entstandenen Verbindungen spalten Albumin nicht und werden nur teilweise durch sauere Hydrolyse zersetzt.

2. Albumin, das mit Schwefelkohlenstoff reagiert hat, wird durch die erwähnten Enzyme in bedeutend geringerem Maße gespalten als normales Albumin.

3. Die Spaltung normalen Albumins durch normale Enzyme ist in Gegenwart von freiem Schwefelkohlenstoff oder in Gegenwart des Calciumsalzes der Dithiocarbaminopropionsäure verringert, falls es sich um Trypsin und Chymotrypsin handelt. Auf die Spaltung durch Pepsin hat die Gegenwart dieser Stoffe keinen Einfluß.

4. Man kann annehmen, daß im Organismus durch den Einfluß von Schwefelkohlenstoff und seinen Metaboliten, den Dithiocarbaminocarboxylsäuren, Albumin und möglicherweise auch andere Proteine unvollkommener und weniger gespalten werden als unter normalen Umständen. Deren Verwertung ist daher unvollständig.

Literatur

Ambrosio, L.: Sul comportamento dei fermenti del sangue nelle intossicazioni da solventi. I. Comportamento della lipase, della diastase e della catalase. Biochimica e Ter. sper. **29**, 355 (1942). — Borsien, Kl.: Untersuchung über die Aufnahme und Bindung von Schwefelkohlenstoff an körpereigene Stoffe. Arch. Gewerbepath. **13**, 193 (1954). — Brieger, H., u. M. H. F. Friedman: In vitro effects of carbon disulfide on digestive enzyme. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **31**, 96 (1949). — Chervenka, Ch. H., and P. E. Wilcox: Chemical derivatives of chymotrypsinogen. I. Reaction with carbon disulfide. J. of Biol. Chem. **222**, 621 (1956). — Mádlo, Z., u. B. Souček: (1) Inhibice serové cholinesterasy sirouhlíkem. Pracovní lékař. **5**, 312 (1953). — (2) Reaktion des Schwefelkohlenstoffes mit Proteinen. Arch Gewerbepath. **14**, 554 (1956). — McKee R. W., C. Kiper, J. H. Fountain, A. M. Riskin and P. Drinker: A solvent vapor, carbon disulfide. J. Amer. Med. Soc.

122, 217 (1943). — Peizker, Z.: Vliv sirouhlíku na cytochromoxydásový systém. Pracovní lékař. **6**, 17 (1954). — Peters, R. A., R. W. Wakelin and R. Cecil: Effect of some thiolcompounds upon trypsin, chymotrypsin and chymotrypsinogen. Biochemic. J. **43**, 45 (1948). — Scaglioni, C., u. R. Lenovari: The detoxication of bacterial toxin with carbon disulfide. Pathologia **31**, 333 (1939). — Souček, B., u. Z. Mádlo: (1) Reakce sirouhlíku s krví in vitro. Pracovní lekař. **6**, 11 (1954). — (2) Détermination des groupements sulfhydrilés dans le sérum sanguin après l'exposition dans le sulfure de carbone. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **37**, 1373 (1955). — (3) Dithiocarbamincarbonsäuren als Abbauprodukte des Schwefelkohlenstoffs. Arch. Gewerbepath. **14**, 511 (1956). — Uenishi, T.: The mode of action of carbon disulfide. Kobe J. Med. Sci. **1**, 233 (1954). — Velluz, L.: Comparative action of carbon disulfide on tetanus and diphteria toxins. C. r. Soc. Biol. Paris **128**, 11 (1938). — Vigliani, E. C., u. B. Pernis: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die durch Schwefelkohlenstoff bedingte Atherosklerose. Arch. Gewerbepath. **14**, 190 (1955).

Dr.. Bohumil Souček, Prag 16, Mozartova 55 ČSR

Berichtigung

zur Arbeit H. Zobel: Beitrag zum berufsbedingten metastasierenden Röntgen-Carcinom, diese Z. **15**, 391—398 (1957).

Die Legenden der Abb. 1 und 2 auf Seite 394 sind miteinander vertauscht.

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den Periodica Medica), Band-, Seiten- und Jahreszahl (Wochenschriften nur Jahres- und Seitenzahl). Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereit zu halten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Verbrennungen

Pathophysiologie, Pathologie, Klinik, Therapie.

Von Privat-Dozent Dr. med. **Martin Allgöwer,** Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des Rätischen Kantonsspitals, Chur/Schweiz, und Dr. med. **Jaqueline Siegrist,** Assistentin der Chirurgischen Universitätsklinik, Basel/Schweiz, Bürgerspital. Mit Beiträgen von J. u. J. Baumann-Grace, A. Bernstein, L. Eckmann, F. Gloor, H. Kapp, J. Oeri, A. Pletscher, G. Saubermann, A. Walser.

Mit 133 zum Teil farbigen Abbildungen und 26 Schemata. XI, 318 Seiten Gr.-8°. 1957.
Ganzleinen DM 88.—

Inhaltsübersicht: **I. Lokale Wirkungen.** A. Wirkungen hoher Temperaturen auf lebende Gewebe: Faktoren der thermischen Gewebsschädigungen. Funktionell-biochemische Veränderungen. Morphologische Veränderungen. — B. Klinik des lokalen Wärmeschadens: Haut (Verbrennungsgrade). Respirationstrakt. — C. Wundheilung: Normale Wundheilung. Störungen der Wundheilung. — D. Spätfolgen: Keloide. Narbenkrebse. Andere Spätfolgen. — **II. Allgemeine Wirkungen.** A. Schock: Ergebnisse der allgemeinen Schockforschung. Verbrennungsschock. — B. Stoffwechsel: Eiweiße. Kohlenhydrate. Fette. — C. Infektion: Prophylaxe. Vorkommen und Bedeutung verschiedener Bakterien auf Brandwunden. Infektion und Wundheilung bzw. Transplantation. Allgemeine Folgen lokaler Infekte. Allgemeininfektion. — **III. Organveränderungen.** A. Nieren: Einleitung. Physiopathologie der Verbrennungsniere. Pathologisch-anatomische Befunde. — B. Leber: Veränderungen der Leberzirkulation im Schock. Funktionsstörungen der Leber. Infektion und Schockleber. Pathologisch-anatomische Befunde. — C. Blut: Hämokonzentration. Veränderungen der Zellen. Anämie. Plasmaveränderungen: Eiweiß, Elektrolyte. Gerinnungsstörungen. — D. Endokrine Organe: Einleitung. Hypophyse-Nebennieren. Schilddrüse. — E. Herz und Kreislauf: Einleitung. Gefäßbett. Herz. Pathologisch-anatomische Befunde. — F. Lungen: Lungenödem in der Resorptionsphase, d. h. nach Ablauf der ersten 48 Stunden. „Feuchte Lunge", Bronchopneumonie. Pathologisch-anatomische Befunde. — G. Magen-Darmtrakt. — H. Gehirn: Psychotische Störungen. Psychologische Probleme. Pathologisch-anatomische Befunde. — J. Haut. — **IV. Klinische Beurteilung.** A. Ausdehnung der Verbrennung. — B. Nierenleistung. — C. Leberfunktion. — D. Hämokonzentration. — E. Prognose. — **V. Therapie.** A. Die örtliche Behandlung der Verbrennungen: Einleitung. Beeinflussung der Exsudation. Die Behandlung der Verbrennungsnekrose. Die chirurgische Behandlung der gereinigten Verbrennungswunde. Verbrennungen der Hände und Füße. Homotransplantation. Hautkonservierung. Spätkorrekturen nach Verbrennungen. Varia. — B. Allgemeine Therapie: Maßnahmen unmittelbar nach Verbrennung bzw. Spitaleinlieferung. Schmerzbekämpfung und Sedation. Flüssigkeitstherapie. Chemotherapie. Tetanusprophylaxe. Sorge für freie Luftwege. Hormone. Vitamine. Ernährung. Anticoagulantien. Therapie des Nierenschadens. Herztherapie. Anämiebehandlung. — **VI. Anhang: Verbrennungen des Sehorgans.** A. Klinik. — B. Therapie: Sofortbehandlung. Spätbehandlung. Gebräuchliche Pharmaka. Sofortmaßnahmen bei Verätzungen. — **VII. Kasuistik.** — Literatur. — Namen- und Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany